WIRKUNG EXPERIMENTELLER HERZFREQUENZÄNDERUNGEN AUF CORONARFLUSS, MYOCARDIALEN SAUERSTOFFVERBRAUCH UND HÄMODYNAMIK DES HUNDES BEI KÖRPERLICHER BELASTUNG

JÜRGEN HOLTZ

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546016_0040

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. K. Kramer

Wirkung experimenteller Herzfrequenzänderungen auf Coronarfluß, myocardialen Sauerstoffverbrauch und Hämodynamik des Hundes bei körperlicher Belastung

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin, verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München vorgelegt von

Jürgen Holtz
aus
Schwangau

1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Privatdozent Dr. E. Bassenge
Mitberichterstatter: Professor Dr. K. Kramer
Dekan: Professor Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 8.2.1972

I N H A L T

	Seite
Überblick der Problemstellung	1
Methoden	
a) Operationen	3
b) Registrierung	5
c) Durchführung der Versuche	6
d) Oximetrie	10
Ergebnisse	
a) Änderungen des Herzminutenvolumens bei Variation der Ventrikelfrequenz	12
b) Änderungen des arteriellen Mitteldruckes in Abhängigkeit von der experimentell variierten Ventrikelfrequenz	14
c) Änderungen des Coronarflusses bei experimenteller Variation der Ventrikelfrequenz	18
d) Ergebnisse bei vorhofgetriggerter Ventrikelstimulation	22
e) Sauerstoffmessungen im Blut des Sinus coronarius, der A. pulmonalis und der Aorta	23
Tabellen	27
Diskussion der Ergebnisse	36
Zusammenfassung	45
Literaturverzeichnis	47
Lebenslauf	51

Überblick der Problemstellung

Erst seit wenigen Jahren gibt es Methoden, die gestatten, die Coronardurchblutung mit hohem zeitlichen Aufkösungsvermögen zu messen (Übersicht bei (8)). Bisher wurden derartige Untersuchungen hauptsächlich am narkotisierten, thorakotomierten Versuchstier durchgeführt, wobei verschiedene Perfusionstechniken angewandt wurden (1). Der entscheidende Nachteil derartiger Experimente ist der Einfluß der Narkose auf den Gesamtkreislauf und speziell auf das Coronarsystem (8 ,25). Bereits im Kontrollstadium solcher Versuche in Narkose findet man hohe Coronardurchblutung und hohem myocardialen Sauerstoffverbrauch bei abnorm hohem Sympathicotonus und gleichzeitig durch das Narkosemittel herabgesetzter Herzkraft (30). Es ist deshalb schwierig zu beurteilen, in welchem Ausmaß die unter solchen Bedingungen experimentell induzierten Veränderungen der Coronardurchblutung auch am gesunden, nicht pharmakologisch beeinflußten Herzen des wachen Tieres eine Rolle spielen. Deshalb ist von GREGG die Untersuchung der Coronardurchblutung am chronischen Versuchstier durch miniaturisierte elektromagnetische Flowmeter (9) eingeführt worden.

Über die Wirkung von Herzfrequenzänderungen auf die Hämodynamik des Gesamtkreislaufs und der Coronardurchblutung gibt es zahlreiche Untersuchungen (Übersicht bei (8,17 ,27)). Dabei ist die Wirkung von Herzfrequenzänderungen auf die Coronardurchblutung von zahlreichen Parametern abhängig, die im einzelnen sehr genau beschrieben wurden (16,31). Zu diesen Parametern, die den myocardialen Sauerstoffverbrauch und die Coronardurchblutung beeinflussen, gehören die Herzfrequenz per se, Druckanstiegs- und Druckabfallsgeschwindigkeit, enddiastolische Drucke bzw. Volumina, der Druck- und Volumenanteil

der äußeren Herzarbeit, das Ausmaß der Energieverluste durch den vom Herzen erzeugten pulsatilen Fluß, Änderungen der Impedanz im Gefäßsystem und Änderungen des coronaren Perfusionsdruckes. Alle diese Parameter haben Wechselwirkungen aufeinander und werden von Herzfrequenzvariationen in verschiedenen Richtungen geändert. Obwohl diese Faktoren, ihre Wirkungen auf Coronarfluß und myocardialen Sauerstoffverbrauch und ihre Abhängigkeit von Herzfrequenzänderungen unter verschiedenen physiologischen und experimentellen Bedingungen in zahlreichen Untersuchungen dargestellt wurden, (Übersicht bei (27)) gibt es noch keine Untersuchungen, die die Summe dieser z. T. gegensätzlichen Wirkungen auf den Energiebedarf des gesunden Herzens in Relation zur geleisteten Herzarbeit beschreiben.

Deshalb war das Ziel dieser Arbeit, in wachen, durch keinerlei pharmakologische Substanzen beeinflußten Tieren die Wirkung von experimenteller Variation der Herzfrequenz in weitestem Ausmaß auf den Coronarfluß und den myocardialen Sauerstoffverbrauch zu prüfen in Ruhe und bei physiologischer Arbeitsbelastung. Die Wirkung der experimentellen Herzfrequenzvariation auf den Gesamtkreislauf wurde ebenfalls untersucht und zu den Coronarflußänderungen in Beziehung gesetzt. Für diese Untersuchung wurden Hunde mit experimentellem Atrioventrikular-Block verwendet, deren Ventrikelfrequenz in Ruhe und bei Belastung auf beliebige Werte eingestellt und konstant gehalten werden konnte. Die vegetativen Regulationsmöglichkeiten als Antwort auf die experimentellen Ventrikelfrequenzänderungen waren dabei voll erhalten. Wahlweise konnte die Ventrikelreizung auch an die Vorhofserregung gekoppelt werden, sodaß dann die spontane Anpassung der Herzfrequenz an körperliche Arbeit auch bei diesen Tieren mit AV-Block möglich war.

Methoden

Für diese Versuche wurden sorgfältig ausgesuchte, möglichst junge Bastardhunde beiderlei Geschlechtes von 21 - 38 Kg Körpergewicht verwendet. Alle Hunde wurden tierärztlich untersucht, geimpft gegen Staupe, Hepatitis und Leptospirose mit Candur-SHL^{R}, nötigenfalls entwurmt mit Tenac^{R} und Mensonil^{R}, und etwa 6 Wochen lang an das Labor und die Personen gewöhnt. In dieser Zeit wurden sie dressiert, völlig ruhig auf einem Laufband zu liegen und darauf mit der eingestellten Geschwindigkeit zu laufen. Das Laufband hatte 15% Steigung, die Geschwindigkeit konnte stufenlos zwischen 3 und 27 km/h variiert werden. Erst wenn die Tiere soweit an das Band gewohnt waren, daß sie spontan hinauf sprangen und völlig frei und locker darauf liefen, wurden sie zu Versuchen verwendet.

a) Operationen

Unter Halothan-Lachgas-Narkose nach Praemedikation mit 0.5 mg/kg Dehydrobenzperidol, 0.01 mg/kg Fentanyl und 0.3 mg Scopolamin und Relaxierung mit 0.15 mg/kg Alloferin wurde eine Thorakotomie im 5. ICR links durchgeführt, das Pericard unter Schonung des Nervus phrenicus eröffnet und nach sorgfältigem Abtragen des epikardialen und periaortalen Fettgewebes ein passendes elektromagnetisches Flowmeter (12) um die Aortenwurzel gelegt. Möglichst nahe am Abgang des Ramus circumflexus der linken Coronararterie wurde nach Freipräparation des Gefäßes bis zur Adventitia ebenfalls ein Flowmeter gelegt (12). Distal davon wurde nach Ligatur eventueller Gefäßabgänge eine pneumatische Manschette (12) angebracht, mit der das Gefäß abgeklemmt und somit Null-Fluß erzeugt werden konnte. Flowmeter und pneumatische Manschette wurden je nach anatomischer Situation mit den zuführenden Kabeln am Myocard so fixiert, daß ein Verkanten ausgeschlossen war. Durch die Wand des Coronarsinus wurde ein chronischer Katheter zur Gewinnung von Blutproben (10) während der Operation eingestochen und an der Gefäßadventitia mit feinen Seidennähten befestigt. Wenn dieser Katheter durch einen Thrombus an der Spitze undurchgängig wurde, konnte er durch 10 - 30 min Dauerspülung mit Streptokinase wieder in Gang gebracht werden.

Je zwei Elektrodenpaare wurden in das linke Ventrikelmyocard, bzw. in das linke Vorhofsmyocard zur elektrischen Stimulation bzw. zur EKG-Ableitung des entsprechenden Abschnittes eingenäht. Nach einer losen Pericardnaht wurden alle Kabel durch einen benachbarten Intercostalraum aus dem Thorax geleitet und der Thorax mit mehrfachen Draht- und Seidennähten schichtenweise verschlossen. Eine Thoraxdrainage wurde 30 min nach Operationsende gezogen. Elektroden- und Flowmeterkabel wurden zunächst in der Muskelschicht, in der Rückenregion im subcutanen Fettgewebe zum Nacken oder zwischen die Schulterblätter geführt und dort mit Spezialsteckern in der Haut befestigt. In den ersten postoperativen Tagen trugen die Hunde ein Leibchen aus Segeltuch. Über die rechte Vena jugularis wurde ein PVC-Katheter in die A. pulmonalis unter Röntgenkontrolle verlegt. Während der Narkose für die Thorakotomie oder 7 - 10 Tage später in einer Kurznarkose wurde über die A. carotis ein chronischer Druckkatheter (12) in die Aorta eingeführt und fixiert. Das Ventil zur Befestigung des Druckaufnehmers (Statham SP 37) wurde an der Nackenhaut so mit Drahtnähten befestigt, daß sich das Ventil und der Katheter nicht verdrehen konnten. Abbildung 1 zeigt die Anordnung der Flowmeter, der Elektroden und der pneumatischen Okklusionsmanschette (O-Cuff) am Herzen. Diese Katheter sowie der zum Sinus coronarius wurden täglich mit physiologischer Kochsalzlösung gespült und mit Heparinlösung (1000 bzw. 5000 IE/ml) gefüllt. Postoperativ erfolgte Kontrolle des Flüssigkeits- und Elektrolyt-haushaltes, als Antibiotika wurden Sulmycin^{R} und Anabactyl^{R} oder Binotal^{R} verwendet. Nach einiger Zeit wurde den Tieren in einer weiteren Narkose ein experimenteller Atrioventrikularblock nach einer Methode von WILLIAMS et al. (35) gesetzt. Dabei wird mit einem etwa 20 cm langen, außen isolierten und leicht gebogenen Stahlrohr, das zur Ableitung eines intrakardialen EKGs dient, über die rechte V. jugularis in den rechten Vorhof eingegangen und dort mit Hilfe des spezifischen EKGs das His'sche Bündel identifiziert. Durch das Stahl-

rohr konnte ein steifer Katheter mit einer spitzenständigen Kanüle vorgeschoben und das Reizleitungssystem gezielt mit einer Injektion von 0,3 ml Formalin (40%) unterbrochen werden. Über die früher auf das Myocard genähten Elektroden wurde ein Schrittmacher angeschlossen. Dazu verwendeten wir außerhalb der Experimente ein kleines, batteriegetriebenes Gerät mit variabler Frequenzeinstellung, das die Hunde am Halsband tragen konnten. Für den Aufenthalt im Stall wurden Frequenzen zwischen 90 - 120/min eingestellt, um die Entwicklung einer Ventrikel-Hypertrophie zu vermeiden. 8 Tage nach der letzten Operation wurde das Laufbandtraining wieder aufgenommen, die Messungen erfolgten in einem Zeitraum 14 Tage bis 2 Monate nach der Operation.

b) Registrierung

Die Flowmeter wurden während der Messungen über die Stecker am Nacken mit 2 Biotronex Bl 310 Flowmeterverstärkern (Sinuswellen-Verstärker) verbunden, wobei für den Aortenfluß als Trägerfrequenz 400 Hz, für den Coronarfluß 1000 Hz verwendet wurden. Die Meßköpfe wurden am jeweiligen Verstärker vor dem Einbau und nach Beendigung der Experimente in vitro mit physiologischer Kochsalzlösung und Blut verschiedenen Hämatokrits geeicht. Es ergab sich bei Verwendung von Blut je nach Hämatokrit ein Empfindlichkeitsverlust von 15 -32% gegenüber Kochsalzlösung, der bei der Auswertung berücksichtigt wurde.

Mit einem Biotronex Bl 620 Integrator wurde das Aortenflußsignal zur Schlagvolumenregistrierung fortlaufend integriert und mit einem Biotronex Bl 620 Differentiator differenziert. Hieraus ergab sich die Volumenbeschleunigung des Schlagvolumens di/dt in der Aorta ascendens. Diese Größe wurde als Index für die Kontraktilitätsänderungen des Myocards (20) verwendet.

Alle Parameter wurden fortlaufend auf einem 8-Kanal Offner Dynograph aufgezeichnet.

c) Durchführung der Versuche

Bei Messungen in Ruhe lagen die Tiere entspannt auf dem Laufband in Seitenlage. Es wurde sorgfältig darauf geachtet, daß die Aufmerksamkeit der Tiere nicht durch Bewegungen oder fremde Geräusche gefesselt wurde. Während der Messungen verwendeten wir zur Ventrikelreizung einen Grass S 4 Stimulator. Es wurde mit Rechteckimpulsen von 2 msec. Dauer und mit einer Spannung, die das 1,5-fache des diastolischen Schwellenwerts betrug, gereizt. Eine mögliche Katecholaminfreisetzung am Herzen durch den elektrischen Reiz selbst wird damit weitgehend vermieden (13). Ausgehend von einer Reizfrequenz von 90/min wurde der gewünschte Frequenzwert eingestellt und jeweils 5 Minuten nach Einstellung eines neuen Wertes mit Messungen begonnen. Dann wurde wieder für ungefähr 10 Minuten Herzfrequenz 90/min angewandt, bevor ein neuer Frequenzwert eingestellt wurde. Die Reihenfolge der Frequenzeinstellungen wurde ständig gewechselt.

Bei Laufbandarbeit wurde der beabsichtigte Frequenzwert vor Start der Belastung eingestellt und mit den Messungen begonnen, wenn steady-state Bedingungen in allen Parametern erreicht waren, was etwa 20 Sekunden nach Start der Fall war, nur bei im Vergleich zur Belastung sehr niedrigen Frequenzen wurde erst nach 50 Sekunden gemessen. Blutproben aus der Aorta, der Art. Pulmonalis und dem Sinus coronarius zur Oximetrie wurden frühestens 90 Sekunden nach Start der Belastung entnommen. Nach 3 - 5 Minuten Laufbandarbeit wurden Erholungsphasen von 30 Minuten eingelegt, bevor neue Messungen erfolgten. Während des Laufes wurde mit langsamer Papiergeschwindigkeit (0,2 cm/sec) kontinuierlich registriert, Meßwerte wurden im Abstand von 20 - 30 sec an schneller geschriebenen Abschnitten (1 cm/sec oder 5 cm/sec) gewonnen.

Jeder einzelne Meßwert ist der Mittelwert einer Messung über 5 - 15 Sekunden Dauer, zu jeder einzelnen Messung wurde durch Aufblasen der Coronar-Manschette für mindes-

tens 2 - 4 Sekunden Nullfluß erzeugt, um eine möglichst genau Auswertung der Coronarflußregistrierung sicherzustellen. Andererseits mußte die durch die mechanische Occlusion verursachte reaktive Hyperämie bis zu einer erneuten Messung abgewartet werden, wobei nach dem Abklingen der Hyperämie noch ein Sicherheitsabstand von 15 Sekunden eingehalten wurde.

Neben Experimenten mit konstanter Ventrikelreizung in Ruhe und bei Belastung wurden Versuche mit Vorhof-gekoppelter Ventrikelreizung durchgeführt. Dazu wurde über ein am linken Vorhof befestigtes Elektrodenpaar die elektrische Vorhofaktivität registriert und in eine Trigger-Einheit eingespeist, die in Zusammenhang mit den Grass S 4 Stimulator die Impulse für die Ventrikel lieferte, wobei die physiologische Atrio-Ventrikular-Überleitungszeit entsprechend der jeweiligen Frequenz eingestellt werden konnte. Mit dieser Vorhof-gekoppelten Ventrikelreizung war die physiologische Atrio-Ventrikular-Koordinierung und die spontane Anpassung der Herzfrequenz an Belastung sichergestellt. Ein Blockschema von J.W. Keller (11) zeigt die beiden angewandten Reizarten in Abbildung 3.

Die Abbildung 2 zeigt Beispiele von Originalregistrierungen des Blutdrucks, des Coronarflusses, des Aortenflusses und des elektronisch integrierten und differenzierten Aortenflusses (Schlagvolumen und Volumenbeschleunigung in der Aorta ascendens) bei vorhofgekoppelter Ventrikelreizung in Ruhe und bei leichter Belastung. Aus Schlagvolumen und Herzfrequenz wurde das Herzminutenvolumen berechnet, aus dem Produkt von Herzminutenvolumen und arteriellem Mitteldruck die äußere Herzarbeit und aus dem Quotienten von arteriellem Mitteldruck zu Herzminutenvolumen der periphere Widerstand.

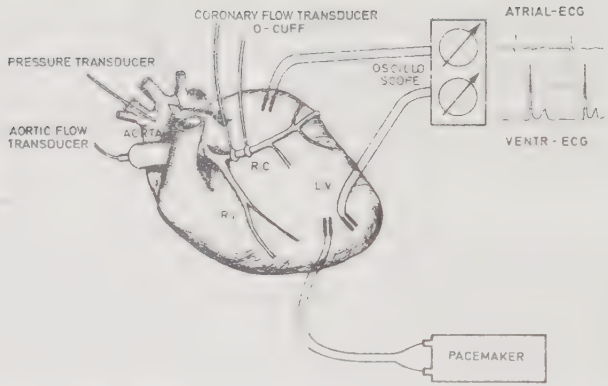

Abb. 1: Experimentelle Anordnung von Flow-transducern, pneumatischer Okklusionsmanschette und Elektroden an Herzen von chronischen Versuchstieren

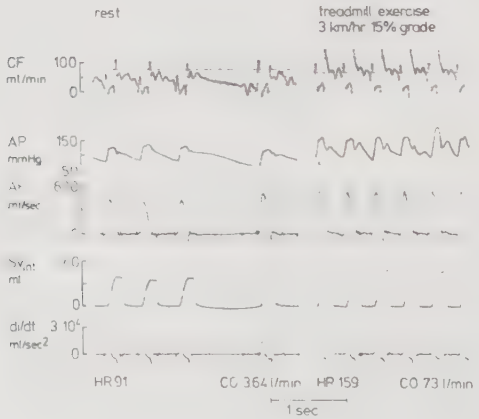

Abb. 2: Originalregistrierung von einem Experiment mit vorhof-getriggerter Ventrikelstimulation bei AV-Block. Linke Seite: Ruhebedingungen. Rechte Seite: Laufbandarbeit mit 3 km/h bei 15 % Steigung. Ordinate von oben nach unten: CF phasischer Coronarfluß im R. circumflexus der linken Coronararterie. AP Druck in der Aorta ascendens. AF Blutfluß in der Aorta ascendens. SV_{int} Schlagvolumen (integriertes Aortenflußsignal). di/dt maximale Volumenbeschleunigung in der Aorta ascendens (differenziertes Aortenflußsignal). Abszisse: Zeit. HR Herzfrequenz. CO Herzminutenvolumen.

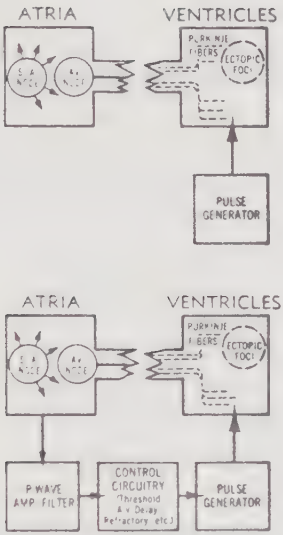

Abb. 3 Schema der beiden verschiedenen Ventrikelreizbedingungen nach KELLER (11) bei atrio-ventrikular Block.
Oben: Von der Vorhofsaktivität unabhängige Ventrikelreizung mit konstanten Herzfrequenzen.
Unten: Durch die Vorhofsaktivität getriggerte Ventrikelreizung mit experimentell simulierter Überleitungszeit. (A - V Delay). Pulse Generator: Elektrischer Schrittmacher.
S.A. Node: Keith-Flack'scher Sinusknoten.

Die in den Versuchen verwendeten Hunde waren sehr uneinheitlich bezüglich Rasse, Körpergewicht und Größe, Herzgewicht und Aortendurchmesser. Die Abbildung zeigt für eine Anzahl in diesem Labor operierter Hunde den Aortendurchmesser im Verhältnes zum Körpergewicht. Eine ähnliche Streuung bestand auch in der Beziehung des Herzgewichtes zum Körpergewicht. Es wurden deshalb nicht die Ergebnisse für verschiedene Hunde zur statistischen Auswertung zusammengefaßt, sondern die Ergebnisse der einzelnen Tiere gesondert tabellarisch aufgeführt. Die Abbildung 4 zeigt beispielsweise für einen Hund von 16 Kg und von 30 Kg den gleichen Aortendurchmesser. Bei gleicher Herzfrequenz und ähnlichem Herzminutenvolumen pro Kilogramm Körpergewicht muß in der mittleren Austreibungsgeschwindigkeit zwischen beiden Hunden also ein Unterschied von über 80% bestehen, ebenso auch in der Spitzengeschwindigkeit in der Aorta. Es ist einleuchtend, daß bei derartigen Unterschieden zwischen den Tieren bei Zusammenfassung aller Ergebnisse charakteristische Anderungen während der Experimente durch die große Streuung untergehen würden.

d) Oxymetrie

Blut für wiederholte Bestimmungen der Sauerstoff-Sättigung aus der Aorta, der Art.pulmonalis und dem Sinus coronarius wurde über Zeiträume von jeweils 15 Sekunden mit Spezialspritzen abgenommen, mit einer 0.5 %igen Saponinlösung hamolysiert und die prozentuale Sättigung im Atlas-Küvetten-Oxymeter gemessen. Mit Hilfe des Hämoglobingehaltes (bestimmt mit dem Cyan-Hämoglobin-Verfahren) und gleichzeitigen Eichpunkten mit dem van Slyke-Verfahren wurden diese Werte in Volumenprozent umgerechnet.

Bei einigen Tieren wurden fortlaufende Messungen der Sauerstoffsättigung durchgeführt. Dazu wurden die Tiere mit 1000 I.E./Kg heparinisiert und Blut mit ca. 8 ml/min durch eine Durchflußküvette gepumpt, welche an ein Atlas-Doppeloxymeter

angeschlossen war. Gemessen wurde im roten und infraroten Spektralbereich (19).

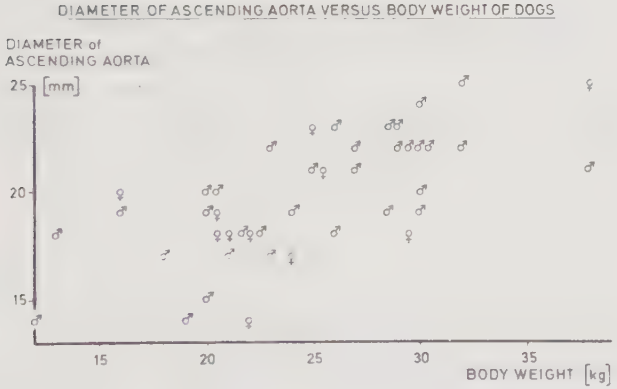

Abb. 4 Abhängigkeit des Durchmessers der Aorta ascendens vom Körpergewicht der Versuchstiere. Ordinate: Durchmesser der Aorta ascendens direkt distal vom Abgang der Coronararterien. Abszisse: Körpergewicht der Tiere im Nüchternzustand.

Ergebnisse

a) Änderungen des Herzminutenvolumens bei Variation der Ventrikelfrequenz

Die Änderungen des Herzminutenvolumens bei Ventrikelreizung mit jeweils konstanten Frequenzen zwischen 50/min und 300/min bei einem Hund mit 25 kg und experimentellem atrioventrikularem Block zeigt die Abbildung 5. Bei diesem typischen Experiment steigt das Herzminutenvolumen in Ruhe von 2,25 l/min bei einer Ventrikelfrequenz von 50/min auf 3.0 l/min bei einer Ventrikelfrequenz von 100/min. Im weiteren Frequenzbereich bis 210/min steigt das Herzminutenvolumen noch unsignifikant bis auf 3.25 l/min an, während es bei einer noch weiteren Frequenzsteigerung zu einem gegenüber dem Maximalwert signifikanten Abfall des Herzminutenvolumens bis auf 2.5 l/min bei einer Ventrikelfrequenz von 290/min kommt.

Bei Laufbandarbeit mit 4.5 bzw. 9.0 km/h (15 % Steigung) nimmt das Herzminutenvolumen wesentlich stärker zu: von 3.5 l/min bei einer Ventrikelfrequenz von 64/min bis auf 6.03 l/min bei einer Ventrikelfrequenz von 195/min bei Laufbandarbeit mit 4,5 km/h und bei 9.0 km/h von 4.05 l/min bei einer Ventrikelfrequenz von 64/min bis auf 8.95 l/min bei einer Ventrikelfrequenz von 225/min. Weitere Steigerung der Frequenz über das jeweilige Maximum hinaus führt bei beiden Laufbandstufen zu einem signifikanten Abfall des Herzminutenvolumens.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse von jeweils mehreren Experimenten mit 7 verschiedenen chronischen Versuchstieren bei der Versuchsserie mit experimenteller Variation der Ventrikelfrequenz in Ruhe und bei verschiedenen Belastungsstufen ist in Tabelle 1 wiedergegeben. Die Änderungen des Herzminutenvolumens in Ruhe in Abhängigkeit von der Ventrikelfrequenz waren bei allen Tieren sehr ähnlich, das Herzminutenvolumen stieg von 92 - 106 ml/kg bei Ventrikelfrequenzen von 48 - 63/min bis

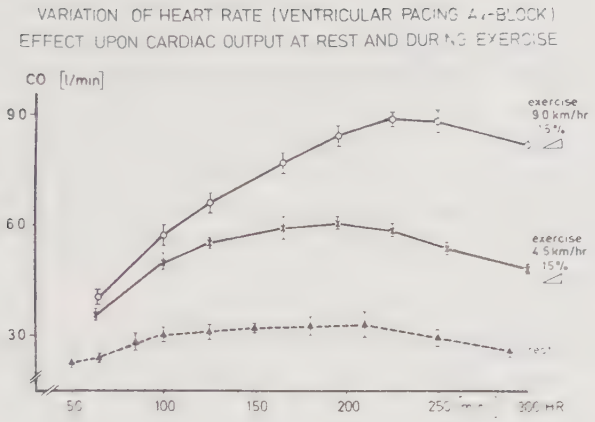

Abb. 5 Wirkung von Herzfrequenzänderungen auf Herzminutenvolumen **unter** Ruhebedingungen und bei zwei Arbeitsstufen auf dem Laufband.
Ordinate: CO Herzminutenvolumen (± 1 Sigma)
Abszisse: HR Herzfrequenz durch vorhof-unabhängige Ventrikelreizung bei atrio-ventrikular Block
Ruhewerte: Schwarze Dreiecke mit gestrichelter Linie
Laufbandarbeit mit 4.5 km/h bei 15 % Steigung: Schwarze Kreuze mit durchgezogener Linie
Laufbandarbeit mit 9.0 km/h bei 15 % Steigung: Kreise mit durchgezogener Linie

auf 137 - 167 ml/kg bei Ventrikelfrequenzen von 148 - 214/min. Bei Belastung zeigten die Tiere miteinander vergleichbare Herzminutenvolumenänderungen, die absoluten Werte pro kg Körpergewicht zeigten jedoch eine größere Variation, was durch Größe- und Rassenunterschiede zu erklären ist. Deshalb wurden für die Experimente den einzelnen Tieren angepaßte Leistungsstufen gewählt. Als höchste Stufe der Laufbandarbeit wurde für jedes einzelne Tier diejenige Geschwindigkeit gewählt, die das Tier bei der untersten einstellbaren Ventrikelfrequenz (vor Einsetzen der Kammerautomatie) mit steady state Bedingungen in den gemessenen Parametern noch bewältigen konnte. Bei höherer Frequenz der Ventrikelreizung konnten die Tiere selbstverständlich noch erheblich höhere Laufbandgeschwindigkeiten bewältigen, was aber nicht Gegenstand der Untersuchung war.

b) Änderungen des arteriellen Mitteldruckes in Abhängigkeit von der experimentell variierten Ventrikelfrequenz.

In Abbildung 6 sind die Änderungen des arteriellen Mitteldruckes in Ruhe und bei Laufbandarbeit mit 4,5 km/h (15 % Steigung) dargestellt bei Änderungen der Ventrikelfrequenz von 50/min bis 300/min. Die Werte stammen von demselben Versuchstier wie in Abbildung 5. Die Druckänderungen in Ruhe sind geringfügig, 95 mmHg bei Ventrikelfrequenz von 5o/min bis 1o8 mmHg bei Ventrikelfrequenz von 180/min. während sie bei Belastung etwas ausgeprägter sind, nämlich von 94 mmHg bei Ventrikelfrequenz von 64/min bis zu 116 mmHg bei Ventrikelfrequenz von 165/min. Die Druckwerte von 7 Hunden in Ruhe und bei verschiedener Laufbandbelastung sind ebenfalls in Tabelle 1 aufgeführt. Das Druckmaximum lag unter Belastung bei allen Hunden im Frequenzbereich des Herzminutenvolumen-Maximums, eine Erhöhung der Ventrikelfrequenz darüber hinaus führte auch zu einer Abnahme des arteriellen Mitteldruckes.

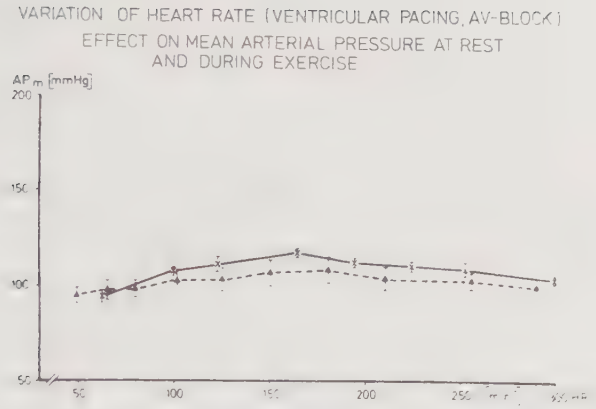

Abb. 6 Wirkung von Herzfrequenzänderungen auf den arteriellen Mitteldruck in Ruhe und bei Laufbandarbeit.
Ordinate: AP_m arterieller Mitteldruck (± 1 Sigma)
Ruhewerte: Schwarze Dreiecke mit gestrichelter Linie
Laufbandarbeit mit 4.5 km/h bei 15 % Steigung: Schwarze Kreuze mit durchgezogener Linie.
Abszisse: HR Herzfrequenz durch vorhof-unabhängige Ventrikelreizung bei atrio-ventrikular Block

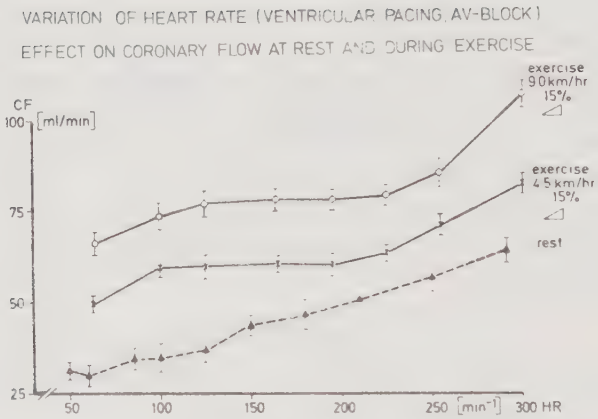

Abb. 7 Wirkung von Herzfrequenzänderungen auf Coronarfluß unter Ruhebedingungen und bei zwei Arbeitsstufen auf dem Laufband.

Ordinate: CF Coronarfluß im R. circumflexus der linken Coronararterie (± 1 Sigma)

Ruhewerte: Schwarze Dreiecke mit gestrichelter Linie

Laufbandarbeit mit 4.5 km/h bei 15 % Steigung: Schwarze Kreuze mit durchgezogener Linie

Laufbandarbeit mit 9.0 km/h bei 15 % Steigung: Kreise mit durchgezogener Linie

(Symbole wie in den vorhergehenden Abbildungen)

Abszisse: HR Herzfrequenz durch Ventrikelreizung bei AV-Block

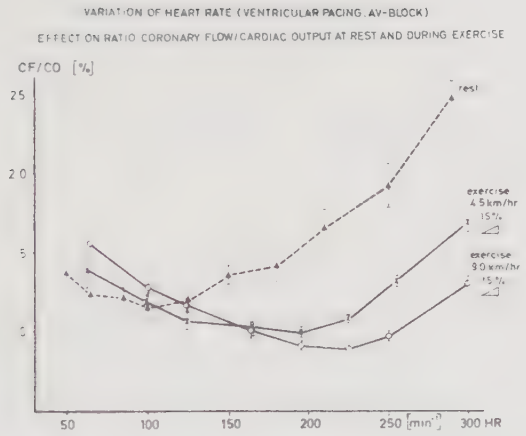

Abb. 8 Wirkung von Herzfrequenzänderungen auf Verhältnis von Coronarfluß zu gefördertem Herzminutenvolumen unter Ruhebedingungen (Dreiecke mit gestrichelter Linie) und bei Laufbandarbeit mit 4.5 km/h (Dreiecke mit durchgezogener Linie) und 9.0 km/h (Kreise mit durchgezogener Linie) bei 15 % Steigung

Ordinate: CF/CO Coronarfluß im linken R. circumflexus pro gefördertem Herzminutenvolumen (± 1 Sigma). Symbole wie in Abb. 5, 6 und 7.

Abszisse: HR Herzfrequenz durch Ventrikelreizung bei AV-Block

c) Änderungen des Coronarflusses bei experimenteller Variation der Ventrikelfrequenz.

Die Änderungen des Coronarflusses im R. circumflexus der linken Coronararterie bei Veränderungen der Reizfrequenz der Ventrikel von 50/min bis 300/min sind in Abbildung 7 aufgetragen. Die Werte stammen vom gleichen Versuchstier wie in den vorhergehenden Abbildungen 5 und 6, jeweils für Ruhe und bei Laufbandarbeit mit 4.5 bzw. 9.0 km/h. In Ruhe steigt der Coronareinstrom im linken R. circumflexus von 31 ml/min bei Ventrikelfrequenz von 50/min bis auf 66 ml/min bei Ventrikelfrequenz von 290/min.

Bei Belastung kommt es mit zunehmender Ventrikelfrequenz nach einer Phase des steilen Anstieges zu praktisch vollkommener Konstanz des Coronarflusses über einen Ventrikelfrequenzbereich von 100/min bis 200/min bei Laufbandarbeit von 4.5 km/h und von 125/min bis 225/min bei Laufbandarbeit mit 9.0 km/h. Anschließend steigt der Coronarfluß mit zunehmender Ventrikelfrequenz wieder steil an.

Eine ähnliche Charakteristik des Coronarflußanstieges in 3 Phasen in Abhängigkeit von der experimentell eingestellten Ventrikelfrequenz unter Belastung zeigten auch die weiteren 6 Versuchstiere, jedoch mit dem Unterschied, daß bei einigen Tieren statt einer Konstanz des Coronarflusses in der mittleren Phase über einen Frequenzunterschied von 100 Schlägen/min ein Anstieg bis zu 20 % gefunden wurde. Die Steilheit dieses Anstieges war jedoch auch bei diesen Hunden deutlich geringer als im unteren und oberen Frequenzbereich.

Die Coronarflußänderungen sind in Abbildung 8 zum Herzminutenvolumen in Beziehung gesetzt und gegen die jeweils experimentell eingestellte Ventrikelfrequenz aufgetragen, auch hier wieder für Ruhe und Laufbandarbeit mit 4.5 bzw. 9.0 km/h (15 % Steigung) für dasselbe Tier wie in den 3 vorangehenden Abbildungen. Dieser Quotient des Coronarflusses im linken R. circumflexus zum Herzminutenvolumen hat in Ruhe ein Minimum von 1.17% bei einer Ventrikelfrequenz 100/min und bei Lauf-

bandarbeit mit 4.5 km/h von 1.0 % bei einer Ventrikelfrequenz von 195/min und während Laufbandarbeit mit 9.0 km/h von 0,89 % bei einer Ventrikelfrequenz von 225/min. Ein Abweichen der experimentellen Ventrikelfrequenz von diesen Werten führte in Ruhe und bei beiden Belastungsstufen sowohl bei einer Erniedrigung der Ventrikelfrequenz wie auch bei einer weiteren Erhöhung der Ventrikelfrequenz zu einer signifikanten Zunahme des Coronarflusses pro Herzminutenvolumen.

In Abbildung 9 ist für denselben Hund nochmals das Verhältnis des Coronarflusses zum Herzminutenvolumen in Abhängigkeit von der experimentell variierten Ventrikelfrequenz in Ruhe aufgezeichnet. Zusätzlich ist jedoch der Coronarfluß zur äußeren Herzarbeit in Beziehung gesetzt und die Abhängigkeit dieses Verhältnisses von der Ventrikelfrequenz unter Ruhebedingungen eingezeichnet. Die äußere Herzarbeit wurde aus dem Produkt Herzminutenvolumen mal arteriellem Mitteldruck berechnet. Um einfache Vergleichbarkeit der Werte zu erleichtern, wurde darauf verzichtet, die Herzarbeit in physikalisch gebräuchliche Dimensionen umzurechnen. Der Coronarfluß pro äußere Herzarbeit zeigt eine ähnliche Abhängigkeit von der experimentell eingestellten Ventrikelfrequenz wie der Quotient Coronarfluß zu Herzminutenvolumen. Bei Ventrikelfrequenz von 100/min ist der Coronarfluß pro äußere Herzarbeit am niedrigsten, experimentelle Senkung oder Steigerung der Ventrikelfrequenz führt zu einer Zunahme des Coronarflusses pro Herzarbeit. In Abbildung 10 ist der Vergleich der beiden Quotienten, Coronarfluß pro Herzminutenvolumen und Coronarfluß pro äußere Herzarbeit während Laufbandarbeit mit 4.5 km/h für dasselbe Versuchstier dargestellt. Das Minimum des Coronarflusses pro Herzarbeit ist noch deutlicher ausgeprägt als das Minimum des Coronarflusses pro Herzminutenvolumen, was darauf zurückzuführen ist, daß auch der arterielle Mitteldruck in diesem Ventrikelfrequenzbereich sein Maximum hat. In Tabelle 1 sind von allen 7 Versuchshunden die Änderungen des Coronarflusses pro äußere Herzarbeit bei experimenteller Ventrikelfrequenzvariation in Ruhe und bei

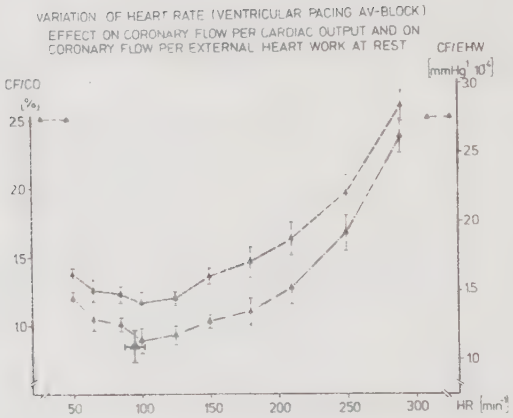

Abb. 9 Wirkung von Herzfrequenzänderungen unter Ruhebedingungen auf Verhältnis von Coronarfluß zu gefördertem Herzminutenvolumen und Coronarfluß zu äußerer Herzarbeit.
Linke Ordinate: CF/CO Coronarfluß im R. circumflexus pro Herzminutenvolumen (± 1 Sigma), schwarze Dreiecke mit gestrichelter Linie.
Rechte Ordinate : CF/EHW Coronarfluß im R. circumflexus zu äußerer Herzarbeit (± 1 Sigma), schwarze Dreiecke mit strich-punktierter Linie.
Abszisse: HR Herzfrequenz durch Ventrikelreizung bei AV-Block Einzelwert ohne Verbindungslinien: Herzfrequenz und Verhältnis von Coronarfluß zu äußerer Herzarbeit (CF/EHW) bei vorhof-getriggerter Ventrikelreizung mit experimentell simulierter Überleitungszeit.

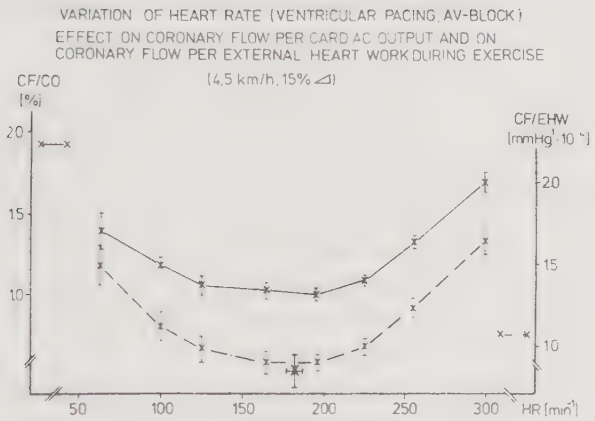

Abb. 10 Wirkung von Herzfrequenzänderungen bei Laufbandarbeit (4.5 km/h, 15 % Steigung) auf Verhältnis von Coronarfluß zu Herzminutenvolumen und Coronarfluß zu äußerer Herzarbeit.
Linke Ordinate: CF/CO Verhältnis von Coronarfluß im R. circumflexus zu Herzminutenvolumen (± 1 Sigma), Kreuze mit durchgezogener Linie.
Rechte Ordinate: CF/EHW Verhältnis von Coronarfluß im R. circumflexus zu Herzminutenvolumen (± 1 Sigma) , Kreuze mit strich-punktierter Linie.(± 1 Sigma)
Abszisse: HR Herzfrequenz bei Ventrikelreizung und AV-Block
Einzelwert ohne Verbindungslinien: Verhältnis von Coronarfluß zu äußerer Herzarbeit und spontane Herzfrequenz bei vorhofgetriggerter Ventrikelreizung mit experimentell simulierter Überleitungszeit.

verschiedenen Belastungsstufen übersichtlich zusammengestellt. Der absolute Wert des Coronarflusses im R. circumflexus der linken Coronararterie hängt von der Herzgröße, der speziellen Coronargefäßanordnung und dem Implantationsort des Coronar-Flowtransducers ab. Deshalb zeigen die Absolutwerte der verschiedenen Tiere Unterschiede zueinander bei sonst vergleichbaren Bedingungen.

d) Ergebnisse bei vorhof-getriggerter Ventrikelstimulation.

Neben den bisher beschriebenen Versuchen mit konstanter, von der Vorhofaktivität unabhängiger Ventrikelreizung sind Versuche mit vorhof-getriggerter Ventrikelreizung in Ruhe und bei Belastung durchgeführt worden. Diese Versuche ermöglichten die physiologische Koordinierung der Vorhof- und Ventrikelaktionen und die spontane Anpassung der Herzfrequenz an das Ausmaß der körperlichen Belastung. Die bei diesen Versuchen in Ruhe und bei Belastung an 4 Hunden erzielten Werte für die Herzfrequenz, das Herzminutenvolumen, den arteriellen Mitteldruck und den Coronarfluß pro äußerer Herzarbeit sind ebenfalls in Tabelle 1 aufgeführt im Anschluß an die Werte bei von der Vorhofsaktivität unabhängigen Ventrikelreizung.

Die bei vorhof-getriggerter Ventrikelreizung spontan eingestellten Herzfrequenzen lagen bei allen 4 Tieren in Ruhe und bei Belastung geringfügig unterhalb desjenigen Frequenzwertes vorhofunabhängiger Ventrikelreizung, bei dem das Verhältnis von Coronarfluß zu äußerer Herzarbeit ein Minimum erreichte. In Ruhe betrug bei Herzfrequenzen von 89 - 98/min und 1.19- 142 ml/kg Herzminutenvolumen der Coronarfluß pro äußerer Herzarbeit 0.95 - 1.44 ml/min pro mmHg • l/min. Bei allen 4 Hunden lag dieser Wert unsignifikant unter dem Minimalwert des Coronarflusses pro äußerer Herzarbeit in Ruhe bei vorhofunabhängiger Ventrikelstimulation.

Bei Belastung lag die spontan eingestellte Herzfrequenz bei vorhof-getriggerter Ventrikelreizung in allen Fällen unter dem Frequenzwert der vorhofunabhängigen Ventrikelreizung, bei dem das Herzminutenvolumen ein Maximum und das Verhältnis des

Coronarflusses zur Herzarbeit ein Minimum erreichten. Dabei wurde dieses Maximum des Herzminutenvolumens noch gering überschritten, der Coronarfluß pro Herzarbeit lag unter dem Minimalwert der vorhofunabhängigen Ventrikelreizung.

e) Sauerstoffmessungen im Blut des Sinus coronarius, der Art. pulmonalis und der Aorta.

Das Verhalten der Sauerstoff Sättigung im Blut des Sinus coronarius bei experimenteller Variation der Ventrikelfrequenz in Ruhe und bei Belastung in 3 Hunden ist in Tabelle 2 zusammengestellt. Aus diesen Werten sowie aus den Sauerstoff-Sättigungen des arteriellen Blutes und aus den von den Hämoglobin-Bestimmungen berechneten maximalen Sauerstoff-Kapazitäten wurden die arterio-venösen Sauerstoffdifferenzen des Herzens gewonnen. Diese arterio-venösen Sauerstoffdifferenzen wurden mit dem jeweiligen Coronarfluß im R. circumflexus der linken Coronararterie multipliziert und das Produkt als myocardialer Sauerstoffverbrauch pro Minute des von diesem Gefäß versorgten Myocardbezirkes angesehen. Diese Annahme ist nur berechtigt unter der Voraussetzung, daß die im Mischblut des Sinus coronarius gemessene Sauerstoffsättigung der coronarvenösen Sauerstoffsättigung des vom R. circumflexus versorgten Gebietes entspricht und daß unter den gewählten experimentellen Bedingungen keine Umverteilung in der Versorgung der einzelnen Myocardbezirke stattfindet.
Der Sauerstoffverbrauch des vom linken R. circumflexus versorgten Bezirkes wurde wiederum zur äußeren Herzarbeit in Beziehung gesetzt und dieser Quotient bei Ruhe und Belastung in 3 Hunden in Tabelle 2 zusammengestellt. Abbildung 11 zeigt für dasselbe Versuchstier wie in den vorhergehenden 5 Abbildungen die Änderungen des Quotienten myocardialer Sauerstoffverbrauch zu Herzminutenvolumen in Abhängigkeit von der experimentell eingestellten Ventrikelfrequenz bei Ruhe und zwei Belastungsstufen. Auch dieser Quotient durchläuft jeweils ein Minimum, und zwar für Ruhe bei Ventrikelfrequenz 100/min von 1,88 °/oo, für Laufbandarbeit mit 4,5 km/h bei Ventrikelfrequenz 195/min

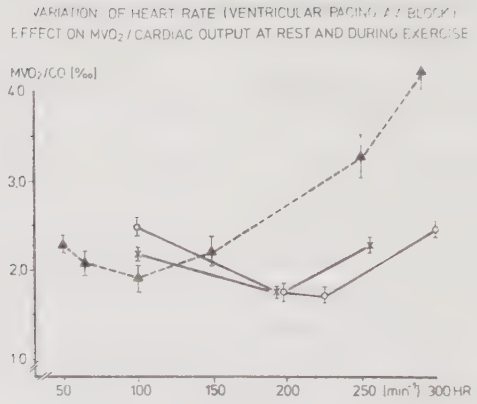

Abb. 11 Wirkung von Herzfrequenzänderungen auf Verhältnis von myocardialem Sauerstoffverbrauch (im Versorgungsgebiet des linken R. circumflexus) zu Herzminutenvolumen. unter Ruhebedingungen (Dreiecke mit gestrichelter Linie) und bei Laufbandarbeit mit 4.5 km/h (Kreuze mit durchgezogener Linie) und 9.0 km/h (Kreise mit durchgezogener Linie) bei 15 % Steigung (Werte ± 1 Sigma).
Ordinate: Myocardialer Sauerstoffverbrauch im R. circumflex-Versorgungsgebiet pro Herzminutenvolumen MVO_2/CO.
Abszisse: HR Herzfrequenz durch Ventrikelreizung bei AV-Block

von 1.80 °/oo und für Laufbandarbeit mit 9 km/h bei Ventrikelfrequenz 225/min von 1,75 °/oo.

Bei 2 Hunden wurden bei Belastung mit experimentell eingestellter Ventrikelfrequenz wiederholte Bestimmungen der Sauerstoff-Sättigung im Blut der Arteria pulmonalis durchgeführt und in einzelnen Experimenten die Sauerstoffsättigung des Pulmonalisblutes auch continuierlich im Atlas-Doppeloxymeter gemessen. In Abbildung 12 ist für einen Hund bei Laufbandbelastung mit 6 km/h der zeitliche Verlauf der Sauerstoffsättigung im Pulmonalisblut bei verschiedenen experimentell eingestellten Ventrikelfrequenzen abgebildet. Die Sauerstoffsättigung hat bei Ventrikelfrequenzen von 150/min und höher nach einer Minute Belastung ungefähr einen Wert erreicht, der im weiteren Verlauf der Belastung nicht mehr deutlich verändert wird. Bei Belastung mit einer experimentell auf 90/min fixierten Ventrikelfrequenz dauert es jedoch fast 2 Minuten, bis auch für die Sauerstoff-Sättigung des Pulmonalisblutes ein steady state erreicht ist. In Tabelle 3 sind die unter diesen steady-state-Bedingungen in 2 Hunden gewonnenen Sättigungswerte in Pulmonalisblut bei Belastung zusammengestellt, dazu die maximalen Sauerstoffkapazitäten, die arteriovenösen Sauerstoffdifferenzen des Gesamttieres, die zugehörigen Herzminutenvolumina und der daraus berechnete Sauerstoffverbrauch des Gesamttieres. Bei beiden Hunden zeigte sich, daß bei diesen mäßigen Belastungsstufen die durch die experimentellen Ventrikelfrequenzvariationen verursachten Herzminutenvolumenänderungen durch Änderungen der Sauerstoffsättigung des Pulmonalisblutes soweit ausgeglichen werden können, daß der Sauerstoffverbrauch des Tieres konstant bleibt über einen Bereich der experimentell eingestellten Ventrikelfrequenzen von 90-270/min.

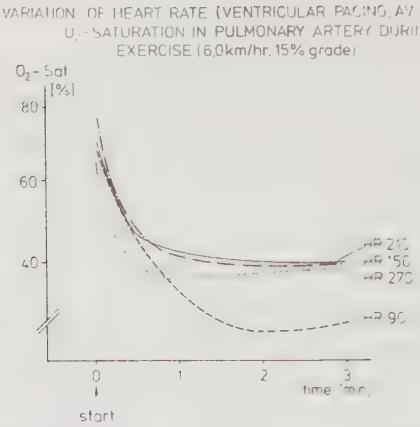

Abb. 12 Wirkung von Herzfrequenzänderungen auf Sauerstoffsättigung in der A. pulmonalis bei Laufbandarbeit mit 6.0 km/h bei 15 % Steigung. Kontinuierliche Messung bei einem typischen Einzelversuch mit verschiedenen Frequenzstufen der Ventrikelreizung bei AV-Block.
Ordinate: O_2-Sat. Sauerstoffsättigung des Blutes in der A. pulmonalis.
Abszisse: Zeit in Minuten. Beim Pfeil beginnt das Tier mit der Laufbandarbeit.
HR Herzfrequenz durch Ventrikelreizung in 4 verschiedenen Stufen.

TABELLE I:

Ergebnisse bei vorhofunabhängiger Ventrikelstimulation und bei vorhofgetriggerter Ventrikelstimulation

HF: Herzfrequenz (min^{-1}). HMV: Herzminutenvolumen (l/min). AD_m: arterieller Mitteldruck (mmHg). CF/HA: Coronarfluß pro äußere Herzarbeit = CF/HMV·AD_m (ml/min pro l/min·mmHg). n: Zahl der Experimente. Werte ± 1 Sigma.

Hund 1, 38 kg

Vorhofunabhängige Ventrikelstimulation

Ruhe:												
HF:	50		73		95	125	162	190	220		266	
HMV:	3,50 ± 0,12		4,11 ± 0,24		4,61 ± 0,19	4,92 ± 0,32	5,62 ± 0,63	6,00 ± 0,50	5,95 ± 0,41		5,28 ± 0,21	
AD_m:	101 ± 4		102 ± 7		107 ± 3	106 ± 6	110 ± 4	109 ± 5	109 ± 5		106 ± 4	
CF/HA:	1,16 ± 0,12		1,01 ± 0,09		0,95 ± 0,06	0,99 ± 0,11	0,99 ± 0,11	1,29 ± 0,99	1,36 ± 0,05		1,65 ± 0,13	
n:	6		16		17	9	9	6	5		10	
Arbeit:												
4,5 km/h, 15 % Steigung												
HF:	60				95	125	162	190	220		266	
HMV:	5,11 ± 0,26				8,05 ± 0,12	8,90 ± 0,34	9,20 ± 0,22	9,18 ± 0,12	9,02 ± 0,46		8,72 ± 0,51	
AD_m:	98 ± 6				102 ± 5	106 ± 4	114 ± 3	114 ± 6	114 ± 6		112 ± 5	
CF/HA:	1,13 ± 0,11				1,04 ± 0,06	0,90 ± 0,09	0,83 ± 0,14	0,86 ± 0,05	1,04 ± 0,12		1,14 ± 0,19	
n:	6				8	8	7	6	8		6	
9,0 km/h, 15 % Steigung												
HF:			75		95	125	162	190	220		266	
HMV:			7,20 ± 0,16		8,90 ± 0,16	9,55 ± 0,19	10,38 ± 0,42	12,40 ± 0,32	12,90 ± 0,22		12,51 ± 0,13	
AD_m:			96 ± 5		102 ± 3	110 ± 4	116 ± 8	118 ± 6	119 ± 9		116 ± 6	
CF/HA:			1,17 ± 0,13		1,04 ± 0,09	0,96 ± 0,10	0,95 ± 0,06	0,70 ± 0,07	0,67 ± 0,12		0,97 ± 0,08	
n:			6		6	6	6	8	10		5	

Vorhofgetriggerte Ventrikelstimulation

Ruhe:

HF: 89 ± 8 HMV: 4.52 ± 0.14 AD_m: 106 ± 8 CF/HA: 0.95 ± 0.12 n = 18

Arbeit: 4.5 km/h, 15 % Steigung

HF: 161 ± 10 HMV: 9.36 ± 0.37 AD_m: 111 ± 6 CF/HA: 0.80 ± 0.19 n = 10

TABELLE I

Hund 2, 22 kg

Vorhofunabhängige Ventrikelstimulation

Ruhe:

HF:	50	64	85	100	125	150	180	210	250	290
HMV:	2,25 ± 0,15	2,38 ± 0,12	2,80 ± 0,15	3,00 ± 0,10	3,08 ± 0,22	3,20 ± 0,13	3,22 ± 0,05	3,25 ± 0,35	2,30 ± 0,22	2,55 ± 0,17
AD_m:	95 ± 4	97 ± 5	98 ± 5	102 ± 5	102 ± 6	106 ± 7	108 ± 7	103 ± 6	102 ± 4	99 ± 4
CF/HA:	1,45 ± 0,05	1,30 ± 0,09	1,16 ± 0,05	1,14 ± 0,04	1,18 ± 0,07	1,28 ± 0,10	1,35 ± 0,10	1,50 ± 0,12	1,92 ± 0,13	2,62 ± 0,12
n:	6	18	20	41	9	6	9	5	6	7

Arbeit:

4,5 km/h, 15 % Steigung

HF	64	100	125	165	195	225	255	300
HMV:	3,55 ± 0,17	5,00 ± 0,28	5,50 ± 0,15	5,90 ± 0,31	6,03 ± 0,17	5,83 ± 0,19	5,35 ± 0,17	4,75 ± 0,12
AD_m:	94 ± 3	107 ± 2	111 ± 4	116 ± 2	112 ± 3	110 ± 3	108 ± 4	102 ± 2
CF/HA:	1,48 ± 0,12	1,11 ± 0,09	0,97 ± 0,08	0,89 ± 0,07	0,89 ± 0,05	0,99 ± 0,05	1,23 ± 0,06	1,64 ± 0,08
n:	9	12	8	9	9	13	8	9

9,0 km/h, 15 % Steigung

HF:	64	100	125	165	195	225	255	300
HMV:	4,05 ± 0,20	5,75 ± 0,34	6,10 ± 0,27	7,75 ± 0,28	8,50 ± 0,28	8,95 ± 0,19	8,90 ± 0,31	8,30 ± 0,35
AD_m:	94 ± 5	103 ± 3	110 ± 5	116 ± 5	120 ± 4	124 ± 3	121 ± 5	120 ± 4
CF/HA:	1,66 ± 0,14	1,24 ± 0,09	1,07 ± 0,11	0,87 ± 0,12	0,76 ± 0,08	0,72 ± 0,10	0,81 ± 0,11	1,09 ± 0,13
n:	11	16	8	12	5	11	8	6

Vorhofgetriggerte Ventrikelstimulation

Ruhe:

HF: 94 ± 7 HMV: 3.12 ± 0.24 AD_m: 104 ± 8 CF/HA: 1.09 ± 0.12 n = 14

Arbeit: 4.5 km/h, 15% Steigung

HF: 181 ± 5 HMV: 6.11 ± 0.39 AD_m: 118 ± 10 CF/HA: 0.84 ± 0.10 n = 12

Hund 3, 23 kg

Vorhofunabhängige Ventrikelstimulation

Ruhe:

HF:	57	88	106	127	152	185	214	240	254
HMV:	2,35 ± 0,30	3,2[illegible] ± 0,26	3,[illegible] ± 0,17	3,22 ± 0,50	3,29 ± 0,31	3,55 ± 0,30	3,[illegible] ± 0,26	3,54 ± 0,17	3,28 ± 0,[illegible]
AD_m:	102 ± 9	107 ± 8	109 ± 8	109 ± 6	113 ± 6	116 ± 9	115 ± 10	108 ± 6	105 ± 8
CF/HA:	1,35 ± 0,13	1,10 ± 0,10	1,06 ± 0,15	1,11 ± 0,16	1,18 ± 0,09	1,27 ± 0,11	1,28 ± 0,12	1,63 ± 0,17	1,[illegible] ± 0,[illegible]
n:	18	23	13	14	11	6	8	4	6

Arbeit:

3,0 km/h, 15 % Steigung

HF:	64	89	125	154	182	212	241	272
HMV:	3,30 ± 0,16	4,22 ± 0,20	5,15 ± 0,18	5,68 ± 0,32	6,12 ± 0,22	6,30 ± 0,10	6,05 ± 0,13	6,04 ± 0,06
AD_m:	101 ± 7	102 ± 7	106 ± 7	115 ± 3	117 ± 5	116 ± 8	111 ± 4	111 ± 6
CF/HA:	1,16 ± 0,19	1,04 ± 0,17	0,85 ± 0,08	0,76 ± 0,09	0,75 ± 0,12	0,84 ± 0,07	0,97 ± 0,05	1,10 ± 0,06
n:	6	8	12	13	8	6	6	5

6,0 km/h, 15 % Steigung

HF:	64	89	125	154	182	212	241	272
HMV:	3,78 ± 0,24	4,67 ± 0,16	5,87 ± 0,22	6,60 ± 0,39	7,67 ± 0,32	8,21 ± 0,21	7,80 ± 0,19	7,61 ± 0,23
AD_m:	103 ± 5	101 ± 6	113 ± 4	115 ± 6	123 ± 9	125 ± 6	122 ± 6	122 ± 9
CF/HA:	1,17 ± 0,12	1,16 ± 0,08	0,90 ± 0,10	0,80 ± 0,12	0,69 ± 0,09	0,65 ± 0,09	0,75 ± 0,16	0,86 ± 0,08
n:	8	7	6	6	12	10	8	5

Vorhofgetriggerte Ventrikelstimulation

Ruhe:

HF: 98 ± 11 HMV: 2.98 ± 0.17 AD_m: 110 ± 9 CF/HA: 1.02 ± 0.16 n = 12

Arbeit: 3.0 km/h, 15 % Steigung

HF: 161 ± 8 HMV: 6.46 ± 0.32 AD_m: 114 ± 11 CF/HA: 0.75 ± 0.11 n = 19

Arbeit: 6.0 km/h, 15 % Steigung

HF: 202 ± 10 HMV: 8.29 ± 0.29 AD_m: 124 ± 6 CF/HA: 0.63 ± 0.12 n = 8

Hund 4, 27 kg Vorhofunabhängige Ventrikelstimulation

Ruhe:

HF:	63	82	92	106	117	140	182	212	235
HMV:	2,75 ± 0,21	3,20 ± 0,14	3,22 ± 0,12	3,27 ± 0,22	3,61 ± 0,3	3,64 ± 0,19	3,69 ± 0,40	3,42 ± 0,21	3,54 ± 0,22
AD_m:	94 ± 6	98 ± 4	104 ± 3	104 ± 4	102 ± 3	102 ± 5	103 ± 6	104 ± 4	103 ± 2
CF/HA:	1,77 ± 0,13	1,63 ± 0,06	1,48 ± 0,06	1,59 ± 0,09	1,63 ± 0,1	1,68 ± 0,14	1,99 ± 0,08	2,40 ± 0,10	2.63 ± 0,15
n:	13	14	19	11	8	13	14	8	6

Arbeit:
6,0 km/h, 15 % Steigung

HF:	70	82	92	120	140	182	212	235	260
HMV:	4,50 ± 0,38	5,62 ± 0,42	6,15 ± 0,22	7,26 ± 0,21	8,45 ± 9,19	9,38 ± 0,32	9,40 ± 0,27	9,12 ± 0,39	8,68 ± 0,41
AD_m:	92 ± 10	96 ± 11	104 ± 6	109 ± 5	113 ± 6	116 ± 6	115 ± 8	115 ± 7	110 ± 7
CF/HA:	1,81 ± 0,09	1,61 ± 0,21	1,49 ± 0,08	1,21 ± 0,08	1,09 ± 0,06	1,02 ± 0,11	1,01 ± 0,09	1,12 ± 0,12	1,32 ± 0,11
n:	9	12	9	8	8	14	10	8	8

Vorhofgetriggerte Ventrikelstimulation

Ruhe:
HF: 90 ± 8 HMV: 3.31 ± 0.30 AD_m: 102 ± 6 CF/HA: 1.44 ± 0.11 n = 16

Arbeit: 6.0 km/h, 15 % Steigung
HF: 208 ± 6 HMV: 9.45 ± 0.22 AD_m: 115 ± 9 CF/HA: 0.98 ± 0.13 n = 10

Hund 5, 32 kg Vorhofunabhängige Ventrikelstimulation

Ruhe:

HF:	52	91	120	148	176	214	246
HMV:	3,28 ± 0,22	4,15 ± 0,19	4,50 ± 0,36	4,80 ± 0,24	4,78 ± 0,41	4,60 ± 0,23	4,16 ± 0,39
AD_m:	98 ± 5	106 ± 6	105 ± 5	106 ± 7	106 ± 10	105 ± 6	102 ± 6
CF/HA:	1,35 ± 0,12	1,09 ± 0,06	1,12 ± 0,09	1,12 ± 0,12	1,14 ± 0,11	1,25 ± 0,10	1,53 ± 0,21
n:	6	18	15	6	6	8	8

Arbeit:
4,5 km/h, 15 % Steigung

HF:	91	113	137	175	210	246
HMV:	6,22 ± 0,16	7,32 ± 0,22	8,13 ± 0,19	9,45 ± 0,21	10,30 ± 0,35	9,25 ± 0,42
AD_m:	96 ± 6	103 ± 3	114 ± 5	116 ± 8	119 ± 9	115 ± 4
CF/HA:	1,07 ± 0,13	0,90 ± 0,11	0,76 ± 0,09	0,67 ± 0,12	0,67 ± 0,14	0,84 ± 0,21
n:	5	9	11	11	9	9

Hund 6, 21 kg

Vorhofunabhängige Ventrikelstimulation

Ruhe:

HF:	48	[illegible]	88	104	142	182	206	245	285
HMV:	[illegible] ± 0,18	[illegible] ± 0,14	[illegible] ± 0,22	3,03 ± 0,39	3,08 ± 0,09	3,89 ± 0,42	3,50 ± 0,32	3,42 ± 0,36	2,82 ± 0,20
AD_m:	93 ± 4	96 ± 3	98 ± 6	98 ± 4	100 ± 3	97 ± 5	100 ± 3	96 ± 6	96 ± 4
CF/HA:	1,32 ± 0,12	1,29 ± 0,08	1,24 ± 0,06	1,22 ± 0,06	1,28 ± 0,13	1,36 ± 0,13	1,32 ± 0,12	1,90 ± 0,09	2,63 ± 0,18
n:	8	6	10	21	6	4	8	8	6

Arbeit:

3,0 km/h, 15 % Steigung

HF:	65	88	142	182	206	245	285
HMV:	2,95 ± 0,30	3,82 ± 0,16	5,61 ± 0,13	6,22 ± 0,14	6,30 ± 0,14	6,26 ± 0,28	5,87 ± 0,10
AD_m:	93 ± 4	97 ± 6	105 ± 6	106 ± 3	110 ± 5	110 ± 6	106 ± 6
CF/HA:	1,28 ± 0,12	1,16 ± 0,08	0,95 ± 0,08	0,85 ± 0,09	0,84 ± 0,06	0,94 ± 0,13	1,27 ± 0,04
n:	5	10	6	8	9	6	6

Hund 7, 22 kg

Vorhofunabhängige Ventrikelstimulation

Ruhe:

HF:	50	[illegible]	86	100	150	180	210	285
HMV:	[illegible] ± 0,12	[illegible] ± 0,20	[illegible] ± 0,33	[illegible] ± 0,19	3,12 ± 0,31	3,41 ± 0,31	3,22 ± 0,22	2,59 ± 0,19
AD_m:	94 ± 5	96 ± 4	103 ± 6	103 ± 4	104 ± 5	104 ± 6	103 ± 4	98 ± 5
CF/HA:	1,31 ± 0,06	1,24 ± 0,06	1,08 ± 0,04	1,06 ± 0,14	1,20 ± 0,09	1,29 ± 0,08	1,45 ± 0,06	2,31 ± 0,09
n:	10	7	6	12	8	9	8	5

Arbeit:

4,5 km/h, 15 % Steigung

HF:	68	86	100	150	180	210	285
HMV:	4,48 ± 0,19	5,42 ± 0,22	6,00 ± 0,61	6,62 ± 0,32	7,23 ± 0,21	7,31 ± 0,31	6,21 ± 0,57
AD_m:	95 ± 6	102 ± 5	108 ± 4	111 ± 4	116 ± 6	115 ± 5	101 ± 11
CF/HA:	1,35 ± 0,09	1,19 ± 0,12	1,08 ± 0,10	0,97 ± 0,08	0,89 ± 0,08	0,88 ± 0,06	1,59 ± 0,19
n:	6	9	9	12	12	9	5

TABELLE II:

Sauerstoffgehaltsmessungen in der Aorta und im Sinus coronarius bei vorhofinduzierter Ventrikelstimulation in Ruhe und bei Belastung.

HF: Herzfrequenz (min^{-1}). MVO_2: myocardialer Sauerstoffverbrauch (ml/min). CF: Koronarfluß im linken R. circumflexus (ml/min). $AVDO_2$: arteriovenöse Sauerstoffdifferenz des Herzens (Vol %). $Sin\text{-}CO_2$: Sauerstoffkonzentration im Blut des Sinus coronarius (Vol %). $Sin\text{-}SO_2$: Sauerstoffsättigung im Blut des Sinus coronarius (Sättigungs %). MVO_2/HA: Myocardialer Sauerstoffverbrauch pro äußere Herzarbeit (ml/min pro l/min·mmHg). n: Anzahl der Messungen.

Hund 1, 38 kg

Ruhe:

HF:	50	95	162	220
MVO_2:	5,81 ± 0,28	6,45 ± 0,30	8,44 ± 0,41	12,15 ± 0,22
CF:	41,1 ± 1,8	46,8 ± 2,7	61,2 ± 1,6	89,0 ± 3,1
$AVDO_2$:	14,1	13,8	13,9	13,7
$Sin\text{-}CO_2$:	3,9	4,2	4,0	4,0
$Sin\text{-}SO_2$:	21,5	23,0	21,5	22,0
MVO_2/HA:	1,65 ± 0,16	1,31 ± 0,08	1,38 ± 0,14	1,86 ± 0,07
n:	6	8	6	5

Arbeit:

9,0 km/h, 15 % Steigung

HF:	75	95	162	220
MVO_2:	12,4 ±0,41	14,15 ±0,54	15,03 ±0,44	15,40 ±0,42
CF:	81,2 ± 3,1	95,1 ± 2,9	102,0 ± 4,1	103,2 ± 2,7
$AVDO_2$:	15,3	14,9	14,7	14,8
$Sin\text{-}CO_2$:	3,5	3,7	3,8	3,6
$Sin\text{-}SO_2$:	18,0	19,2	20,0	19,2
MVO_2/HA:	1,80 ±0,17	1,55 ±0,22	1,24 ±0,16	1,02 ±0,21
n:	5	5	5	7

TABELLE II

Hund 2, 22 kg

Ruhe:

HF:	50	64	100	150	250	290
MVO_2:	5,18 ± 0,42	4,93 ± 31	5,59 ± 0,43	7,14 ± 0,22	9,53 ± 0,51	10.60 ± 0,36
CF:	30,6 ± 2,3	30,0 ± 1,9	34,7 ± 3,1	44,0 ± 2,6	57,8 ± 3,7	65,5 ± 1,8
AVD_{O_2}:	16,9	16,4	16,1	16,2	16,5	16,2
$Sin\text{-}C_{O_2}$:	5,2	5,5	5,5	4,6	5,1	4,9
$Sin\text{-}S_{O_2}$:	22,8	25,0	25,2	21,5	23,0	22,5
MVO_2/HA:	2,42 ± 0,12	2,14 ± 0,19	1,84 ± 0,16	2,07 ± 0,17	3,18 ± 0,09	4,24 ± 0,11
n:	5	5	12	6	6	6

Arbeit:

4,5 km/h, 15 % Steigung

HF:	100	195	255
MVO_2:	11,05 ± 0,51	10,60 ± 0,37	13,21 ± 0,54
CF:	58,5 ± 3,9	60,0 ± 1,9	74,1 ± 4,2
AVD_{O_2}:	18,8	17,4	17,8
$Sin\text{-}C_{O_2}$:	4,0	4,6	4,3
$Sin\text{-}S_{O_2}$:	16,8	20,5	18,4
MVO_2/HA:	2,06 ± 0,11	1,57 ± 0,13	2,09 ± 0,09
n:	5	5	5

9,0 km/h, 15 % Steigung

HF:	100	195	225	300
MVO_2:	13,82 ± 0,32	14,45 ± 0,29	14,83 ± 0,41	19,82 ± 0,26
CF:	73,6 ± 2,7	77,5 ± 3,8	79,6 ± 2,9	109,0 ± 4,1
AVD_{O_2}:	18,7	18,6	18,3	18,2
$Sin\text{-}C_{O_2}$:	3,8	3,5	3,6	3,7
$Sin\text{-}S_{O_2}$:	16,8	15,4	16,4	16,4
MVO_2/HA:	2,39 ± 0,13	1,43 ± 0,16	1,38 ± 0,11	2,02 ± 0,9
n:	5	5	5	5

TABELLE II

Hund 4, 27 kg

Ruhe:

HF:	63	92	182	235
MVO_2:	5,44 ± 0,50	5,90 ± 0,42	8,75 ± 0,38	11,20 ± 0,62
CF:	36,0 ± 1,6	40,2 ± 1,9	59,2 ± 3,1	75,8 ± 2,4
AVD_{O_2}:	15,1	14,6	14,7	14,8
Sin-C_{O_2}:	4,5	4,4	4,6	4,6
Sin-S_{O_2}:	22,8	22,3	23,6	23,2
MVO_2/HA:	2,11 ± 0,16	1,78 ± 0,11	2,31 ± 0,17	3,05 ± 0,29
n:	6	9	7	5

Arbeit:

6,0 km/h, 15 % Steigung

HF:	92	182	260
MVO_2:	15,30 ± 0,31	16,92 ± 0,47	19,30 ± 0,36
CF:	95,3 ± 2,9	111,4 ± 3,2	126,0 ± 2,5
AVD_{O_2}:	16,1	15,2	15,4
Sin-C_{O_2}:	4,3	4,5	4,7
Sin-S_{O_2}:	20,5	22,5	22,5
MVO_2/HA:	2,38 ± 0,11	1,56 ± 0,19	2,02 ± 0,21
n:	6	5	6

TABELLE III

Sauerstoffmessungen in der A. pulmonalis bei Belastung und Ventrikelstimulation.

HF: Herzfrequenz (min^{-1}). Pul-S_{O_2}: Sauerstoffsättigung im Blut der A. pulmonalis (Sättigungs-%). Max. Kap.: Sauerstoffmaximalkapazität (Vol %). $AVDO_2$: arteriovenöse Sauerstoffdifferenz des Gesamttieres (Vol %). HMV: Herzminutenvolumen (l/min). $\dot{V}O_2$:Sauerstoffverbrauch des Gesamttieres (ml/min).

Hund 8, 23 kg

Arbeit:

6,0 km/h, 15 % Steigung

HF:	65	95	160	18o	250
Pul-S_{O_2}:	22,1 ± 3,2	22,0 ± 1,8	36,9 ± 2,1	45,0 ± 2,0	44,9±1,6
Max-Kap:	19,6	19,0	18,5	18,3	18,8
$AVDO_2$:	15,3	14,8	11,6	9,9	10,3
HMV:	3,95 ± 0,32	5,35 ± 0,17	7,02 ± 0,23	8,11 ± 0,21	7,82±0,2
$\dot{V}O_2$:	605 ± 25	796 ± 28	813 ± 31	805 ± 17	807 ± 22
n:	8	7	10	8	8

Hund 9, 26 kg

Arbeit:

6,0 km/h, 15 % Steigung

HF:	90	150	210	270
Pul-S_{O_2}:*	23,2	39,0	41,9	37,2
Max-Kap:	20,0	19,5	19,2	19,2
$AVDO_2$:	15,2	11,6	10,6	12,0
HMV:	5,81 ± 0,23	7,69 ± 0,19	8,50 ± 0,22	7,63 ± 0,32
$\dot{V}O_2$:	885 ± 31	892 ± 22	898 ± 29	910 ± 39

*Mittelwerte aus jeweils 4 Experimenten mit kontinuierlicher Messung der Sauerstoffsättigung in der A. pulmonalis.

Diskussion der Ergebnisse

Der Anstieg des Herzminutenvolumens in diesen Experimenten an wachen Hunden mit AV-Block in Ruhe bei Änderung der Frequenz der Ventrikelreizung von 50/min (niedigste einstellbare Reizfrequenz vor Einsetzen der Kammerautomatie) bis zu 300/min um 34 - 71% des Minimalwertes wurde auch von anderen Autoren beobachtet(23). Dabei ist der größte Anstieg des Herzminutenvolumens im Frequenzbereich von 50/min bis 110/min, die Maximalwerte liegen in einem Plateau im Frequenzbereich von ca 140-220/min. Vergleichbare Änderungen des Herzminutenvolumens wurden auch an Menschen mit AV-Block unter Ventrikelstimulation beobachtet (4, 5, 6, 24), allerdings in einem niedrigeren Frequenzbereich. Bei Laufbandarbeit der Hunde ist der Frequenzbereich größer, bei dem das Herzminutenvolumen deutlich ansteigt (Zunahme bis zu 121% des Minimalwertes bei der niedrigsten einstellbaren Ventrikelfrequenz). Die Maximalwerte des Herzminutenvolumens liegen bei höheren Frequenzen. Auch beim Menschen mit AV-Block und Ventrikelstimulation sind diese Änderungen bei Arbeit festgestellt worden (3, 6).

Eine Steigerung der Frequenz der Ventrikelreizung bis auf 300 pro Minute verursachte beim Hund in Ruhe und bei Laufbandarbeit einen signifikanten Abfall des Herzminutenvolumens im Vergleich zu den Maximalwerten. Beim Menschen ist dieser Abfall unter ähnlichen Bedingungen schon bei niedrigeren Ventrikelfrequenzen beobachtet worden (3, 24). Beim Vergleich von ventrikulären Tachykardien mit Tachykardien durch Vorhofreizung am Hund stellte Nakano (17) fest, daß dieser Abfall bei Vorhofstachykardien wesentlich geringer war. Daraus kann auf die Bedeutung der zur Ventrikelkontraktion koordinierten Vorhofsaktion bei derartigen Tachykardien geschlossen werden. Dafür sprechen auch Befunde am Hund (2) und am Menschen (26), mit denen gezeigt wurde, daß das Herzminutenvolumen ansteigt, wenn statt einfacher Ventrikelreizung eine kombinierte Reizung der Vorhöfe

und Ventrikel mit einem der natürlichen Überleitungszeit entsprechenden Abstand angewandt wird (sequential atrioventricular pacing (26)).Diese mangelnde Koordination der Vorhofskontraktionen bei ventrikulärer Tachykardie als Ursache für den Herzminutenvolumenabfall führt zu deutlichen Regurgitationen in den Vorhof (15, 17), eine zeitlich gestörte Funktion der AV-Klappen bei fehlender Vorhofkoordination scheint dabei eine Rolle zu spielen (17). Außerdem wirkt sich bei ventrikulären Tachykardien die Erregungsausbreitung innerhalb der Kammern von einem funktionell ungünstigen Reizort in teilweise umgekehrter Richtung stärker aus (33, 34). Alle diese Faktoren werden besonders wirksam bei hoher Frequenz der Ventrikelreizung, sie verursachen dann ein stark vermindertes Schlagvolumen und führen somit zu dem vorher beschriebenen signifikanten Abfall des Herzminutenvolumens. Dieser Abfall führt zu einem gesteigerten Sympathikotonus mit vermehrter Catecholaminausschüttung und gesteigerter Herzkraft, wodurch die Folgen der bei ventrikulären Tachykardien ungünstig beeinflußten Herzmechanik teilweise kompensiert werden (17). Diese Kompensation tritt bei reserpinisierten Hunden nicht auf (18), bei diesen Hunden ist der Herzminutenvolumenabfall bei hohen Reizfrequenzen der Ventrikel noch ausgeprägter.

Auch die hier vorgelegten Ergebnisse an wachen Hunden mit AV-Block lassen auf einen gesteigerten Sympathikotonus bei extrem hohen Frequenzen der Ventrikelreizung schließen. Dieser erhöhte Sympathikotonus zeigt sich bei Ventrikelfrequenzen von über 220/min in einem Anstieg des peripheren Widerstandes in Ruhe und bei Belastung (Abb. 13) und deutlicher noch in einem Frequenzanstieg der spontanen (durch den AV-Block vom Ventrikel unabhängigen) Vorhofsaktivität (Abb 14) in Ruhe und bei Belastung. Selbstverständlich führt auch die Herzminutenvolumenreduzierung bei sehr niedrigen Ventrikelfrequenzen zu einer kompensatorischen Zunahme des Sympathikotonus, was an dem gesteigerten peripheren Widerstand und der erhöhten spontanen Vorhofsaktivität in Ruhe und bei Belastung zu erkennen ist (Abb. 13 und 14).

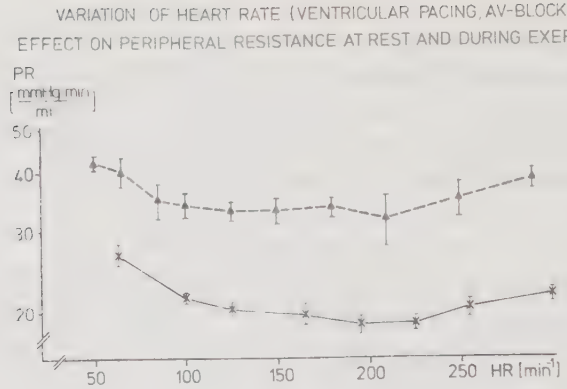

Abb. 13 Wirkung von Herzfrequenzänderungen auf peripheren Widerstand in Ruhe und bei Laufbandarbeit.
Ordinate: PR peripherer Widerstand
Abszisse: HR Herzfrequenz durch Ventrikelreizung bei AV-Block
Ruhewerte: Schwarze Dreiecke mit gestrichelter Linie
Laufbandarbeit mit 4.5 km/h u. 15 % Steigung: Kreuze mit durchgezogener Linie. Werte ± 1 Sigma

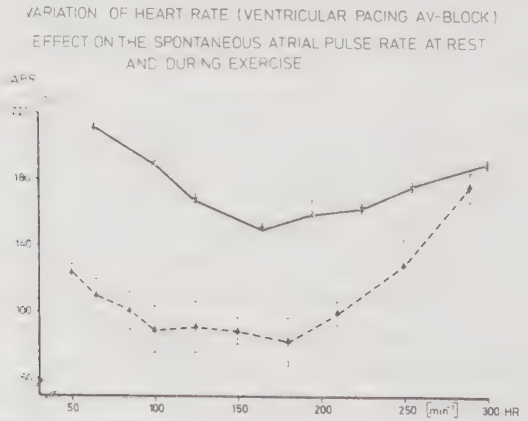

Abb. 14 Wirkung von Herzfrequenzänderungen durch Ventrikelreizung bei AV-Block auf spontane Vorhofsaktivität.
Ordinate: APR: spontane Vorhofsaktivität (Kontraktionen/min)
Abszisse: HR Herzfrquenz durch Ventrikelreizung bei AV-Block
Symbole wie in Abb. 13. Werte ± 1 Sigma

Die hier besprochenen Änderungen des Herzminutenvolumens durch Variation der Ventrikelfrequenz bei Belastung können über einen großen Frequenzbereich durch Änderungen der Sauerstoffextraktion ausgeglichen werden, sodaß der Sauerstoffverbrauch der Tiere annähernd konstant bleibt, wie die Werte der Sauerstoffsättigung im Blut der A. pulmonalis in Tabelle 3 zeigen. Erst bei Ventrikelfrequenzen unter 90/min nimmt auch der Sauerstoffverbrauch bei Belastung stark ab. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß die Tiere bei einer eingestellten Laufbandgeschwindigkeit durch die Art des Laufens wahrscheinlich in gewissen Grenzen die tatsächlich geleistete Arbeit variieren können. Sie können sich beispielsweise „schonen", indem sie sich durch die Führungsleine etwas ziehen lassen. Bei derartigen Laufbandexperimenten ist also die Genauigkeit der Einstellung der zu leistenden physikalischen Arbeit geringer als bei Ergometerversuchen am Menschen.

Die experimentellen ventrikulären Tachycardien bis zu 300/min, bei denen die Diastolenzeiten/min auf ca die Hälfte der Systolenzeiten/min zurückgehen (28), führten in diesen Experimenten weder in Ruhe noch bei Belastung zu einer Erschöpfung der sogenannten Koronarreserve (7, 16). Das wurde dadurch bewiesen, daß eine Okklusion der Coronararterie für einige Sekunden mit der pneumatischen Manschette auch bei einer Tachykardie von 300/min noch zu einer reaktiven Hyperämie führte, die den Ausgangsfluß weit übertraf.

Bei derartig hohen Herzfrequenzen muß sich die systolische Einstromhemmung (16) stark auswirken. Daraus ist eine Limitierung des Koronareinstromes durch hohe Frequenzen gefolgert worden (28). Tatsächlich steigt jedoch im wachen, gesunden Tier der systolische Anteil des Koronareinstromes relativ und absolut stark an, wie bereits von verschiedenen Autoren gezeigt wurde (23, 32). Diese Verteilung des Koronareinstromes auf Systole und Diastole sagt jedoch wenig über die tatsächliche Verteilung der nutritiven Durchblutung der Myocardabschnitte während einer Herzaktion, da mögliche Phasenverschiebungen durch das noch weitgehend unbekannte Kapazitätsverhalten der Koronararterien (14) quantitativ noch nicht ausreichend genau abgeschätzt werden können.

Das bedeutet, daß Untersuchungen über das phasische Koronareinstrommuster in Systole und Diastole zwar reproduzierbar sind, aber über die phasischen Durchblutungsverhältnisse im Herzgewebe keine quantitativen Schlüsse zulassen. Auch die aus phasischen Koronareinstromregistrierungen gewonnenen Werte des enddiastolischen Koronarwiderstandes, die zur Bestimmung der reinen vaskulären Komponente des Koronarwiderstandes (unter Ausschluß der extravasalen, d. h. myocardialen Komponente) vorgeschlagen wurden (8), unterliegen verfälschenden Einflüssen durch das Kapazitätsverhalten der Koronararterien und durch Trägheitseffekte des Blutes im Koronarsystem.

Die in den vorliegenden Experimenten ermittelten arteriovenösen Sauerstoffdifferenzen des Herzens wurden mit dem Koronarfluß im linken R. Circumflexus korreliert zur Berechnung des Sauerstoffverbrauches in dem von diesem Gefäß versorgten Myocardabschnitt. Die dafür notwendigen Voraussetzungen (keine größeren Umverteilungen des Koronarflusses und annähernd gleichmäßige Sauerstoffextraktion in den einzelnen Herzabschnitten) können bei diesen Experimenten als ausreichend vorhanden angesehen werden (8). Dabei zeigen die Sauerstoffmessungen im Koronarsinus, daß die Ausschöpfung bei Variation der Ventrikelfrequenz nahezu konstant ist, lediglich bei experimenteller Bradykardie nimmt sie leicht zu. Die Extraktion steigt aber bei zunehmender Belastung gegenüber Ruhe deutlich an, was auch von der Arbeitsgruppe um GREGG gezeigt wurde (12). Die in unseren Experimenten ermittelten Koronarflußänderungen geben also in Annäherung die Änderungen des myocardialen Sauerstoffverbrauches an, lediglich der Unterschied zwischen Ruhe und Belastung ist für den Sauerstoffverbrauch des Herzens etwas größer als für den Koronarfluß.

Der Koronarfluß (und der myocardiale Sauerstoffverbrauch) pro äußerer Herzarbeit durchläuft bei experimenteller Ventrikelfrequenzvariation bei allen Hunden einen Minimalwert sowohl in Ruhe wie auch bei Belastung. Diese Minima des Koronarflusses pro äußere Herzarbeit bzw. des myocardialen Sauerstoffververbrauches pro äußere Herzarbeit liegen bei Belastung in we-

sentlich höheren Herzfrequenzbereichen als in Ruhe. In den vorliegenden Versuchen sind die Änderungen des Koronarflusses pro Herzarbeit überwiegend durch Veränderungen des Verhältnisses von Koronarfluß und Herzminutenvolumen zueinander bestimmt, die Änderungen des arteriellen Mitteldruckes sind in dem geprüften Frequenzbereich demgegenüber geringer.

Diese Minima von Koronarfluß bzw. Sauerstoffverbrauch pro Herzarbeit sind als günstig zu bezeichnen, sofern sie nicht durch eine Limitierung der koronaren Dilatationsfähigkeit bedingt sind (was durch Auslösen von myocardialer reaktiver Hyperämie unter allen experimentellen Bedingungen ausgeschlossen werden konnte). Diese Minima repräsentieren jeweils diejenigen Arbeitsbedingungen für das Herz, bei denen der erforderliche Energieaufwand zur Förderung eines bestimmten Herzminutenvolumens gegen einen normalen arteriellen Mitteldruck am geringsten ist.

Diese günstigen Minimalwerte bei Frequenzvariation der Ventrikelreizung liegen in Ruhe und bei Belastung innerhalb oder gering oberhalb des Frequenzbereiches, der bei vorhofgetriggerter Ventrikelreizung spontan von den Tieren eingestellt wurde. Diese Spontanfrequenzen bei vorhofgetriggerter Ventrikelreizung mit experimentell eingestellter Überleitungszeit sind wahrscheinlich mit den Herzfrequenzen vergleichbar, die das Tier jeweils mit intaktem Reizleitungssystem des Herzens einstellen würde. Der Unterschied liegt lediglich in der ektopischen Erregungsbildung und -fortleitung bei vorhofgetriggerter Ventrikelreizung. Bei SAMET et al (26) wird die Bedeutung dieser ektopischen Erregungsausbreitung jedoch gering veranschlagt (innerhalb von physiologischen Frequenzen). Man kann also davon ausgehen, daß das Minimum des Sauerstoffverbrauchs pro Herzarbeit und damit das Effizienzoptimum für die Arbeitsbedingungen des Herzens in dem Frequenzbereich liegt, der von gesunden Tieren mit normalem Reizleitungssystem des Herzens bei der jeweiligen Belastung spontan eingestellt wird.

Die vorliegenden Ergebnisse deuten aber gleichzeitig auch darauf hin, daß diese besprochenen optimalen Minima des Sauerstoffverbrauches pro äußere Herzarbeit auch über einen relativ breiten

Frequenzbereich von etwa 30 - 40/min erstrecken. Bei Tieren mit normalem Reizleitungssystem des Herzens ist jedoch eine sehr viel genauere Einstellung der Herzfrequenz bei einer gegebenen Belastung festgestellt worden (3), spontane Herzfrequenzschwankungen von 30 - 40/min bei konstanter Belastung konnten nicht gefunden werden. Die physiologische Anpassung der Herzfrequenz an körperliche Belastung muß also innerhalb des hier festgestellten Optimalbereiches des Sauerstoffverbrauches nach anderen Parametern erfolgen.

Der Koronarfluß bzw. der Sauerstoffverbrauch pro Herzarbeit innerhalb der jeweiligen optimalen Minimalbereiche ist bei Belastung gegenüber Ruhe nicht erhöht, sondern nimmt sogar noch ab. Auch bei vorhofgetriggerter Ventrikelstimulation nimmt mit steigender Laufbandarbeit das Verhältnis von Koronarfluß zu Herzarbeit nicht zu. Daraus kann gefolgert werden, daß auch in gesunden Herzen mit normalem Reizleitungssystem der Energieverbrauch im Verhältnis zur geleisteten äußeren Herzarbeit bei mäßiger Belastung gegenüber Ruhe nicht ansteigt, trotz erhöhtem Sympathikotonus und gesteigerter Herzfrequenz. Dieser gegenüber Ruhe gesteigerte Sympathikotonus (der auch aus der gegenüber Ruhe erhöhten Frequenz der Vorhofsaktivität bei Belastung in Abbildung 14 gefolgert werden kann) muß zu einer den Sauerstoffverbrauch steigernden Kontraktilitätszunahme führen. In Abbildung 15 sind für Ruhe und eine Belastungsstufe die Änderungen der maximalen Volumenbeschleunigung in der Aorta ascendens (di/dt_{max}) in Abhängigkeit von den eingestellten Ventrikelfrequenzen angegeben. Dieser Parameter kann mit Einschränkungen als ein Index für myocardiale Kontraktilitätsänderungen (20) verwendet werden und zeigt für dieses Experiment die Unterschiede im Kontraktilitätszustand des Myocards zwischen Ruhe und Belastung bei den jeweils eingestellten Ventrikelfrequenzen an. Andererseits steht bei Belastung dem sauerstoffverbrauchssteigernden erhöhten Sympathikotonus mit der erhöhten Kontraktilität als sauerstoffverbrauchssenkender Parameter der deutlich verminderte periphere Gesamtwiderstand gegenüber. Die Änderungen der enddiastolischen Ventrikeldrucke und -volumina sind bei den vorliegenden Experimenten nicht gemessen worden, ihr Einfluß auf den Sauerstoffverbrauch in diesen Experimenten kann deshalb nicht beurteilt werden. Ebenso, wie der quantitative Beitrag der einzelnen Parameter auf das

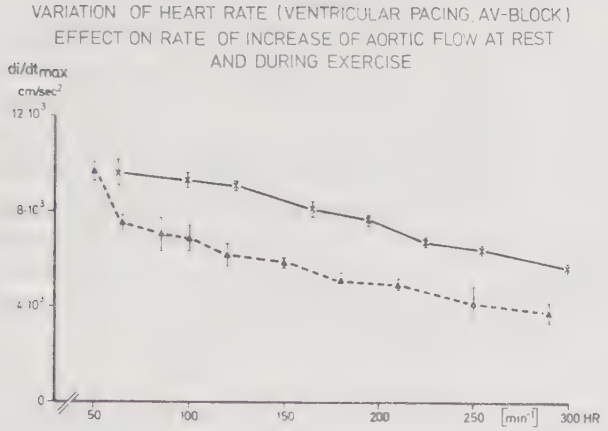

Abb. 15 Wirkung von Herzfrequenzänderungen auf maximale Volumenbeschleunigung in der Aorta ascendens in Ruhe und bei Laufbandarbeit mit 4.5 km/h bei 15 % Steigung.
Ordinate: di/dt_{max} maximale Volumenbeschleunigung in der Aorta ascendens (± 1 Sigma)
Abszisse: Herzfrequenz durch Ventrikelreizung bei AV-Block
Symbole wie in Abb. 13 und 14.

Verhältnis des myocardialen Sauerstoffverbrauchs pro Herzarbeit zwischen Ruhe und Belastung aus diesen Experimenten nicht abgeschätzt werden kann, so ist auch für den Anstieg des Sauerstoffverbrauchs pro Herzarbeit bei Frequenzen unterhalb und oberhalb der jeweiligen Optimalbereiche bei Ruhe und Belastung eine quantitative Analyse der einzelnen Teilursachen nicht möglich. Die Ursachen, die bei experimentellen ventrikulären Tachykardien in Ruhe und bei Belastung die Herzarbeit ungünstig beeinflussen und damit einen Herzminutenvolumenabfall mit kompensatorischer Sympathikotonussteigerung verursachen, sind bereits diskutiert worden. Diese Faktoren sind zusammen mit Energieverlusten durch „innere Arbeit des Herzens"(Reibungsverluste zwischen den Myocardschichten, Deformierungsarbeit und relative Zunahme des isovolumetrischen Anteils der Kontraktionen) als Ursache des hohen und ungünstigen Sauerstoffverbrauchs pro äußere Herzarbeit bei experimentellen Tachykardien anzusehen.

Bei experimenteller Bradykardie kann als ein sauerstoffverbrauchssteigernder Parameter ein erhöhter Ventrikeldruck vermutet werden. Auf den bei Bradykardie gegenüber Normalfrequenzen ebenfalls erhöhten Sympathikotonus wurde bereits hingewiesen. Dazu kommt, daß O'ROURKE (21) und O'ROURKE and TAYLOR (22) aus der phasischen Analyse von Aortendruck und Aortenfluß in narkotisierten Tieren errechnet haben, daß die Energieverluste durch den vom Herzen erzeugten pulsatilen Fluß in Relation zur gesamten äußeren Arbeit des Herzens zunehmen, wenn die Herzfrequenz sinkt. Kommt zu einer Bradykardie noch eine Reduzierung des peripheren Widerstandes und eine Abnahme des arteriellen Mitteldruckes (bei den Autoren pharmakologisch erzeugt) hinzu, dann werden diese pulsatilen Energieverluste noch größer (21). Diese Befunde können also als Erklärung für den hohen Sauerstoffverbrauch pro Herzarbeit bei experimenteller Bradykardie und Belastung mit herangezogen werden. Allerdings ist dabei noch nicht geklärt, ob die durch pharmakologische Widerstandssenkung erhaltenen Ergebnisse dieser Autoren auf die Verhältnisse bei Widerstandssenkung durch körperliche Arbeit voll übertragbar sind (21). O'ROURKE folgert aus seinen Untersuchungen, daß dem

Bereich „optimaler Herzfrequenzen durch das arterielle System ein unteres Limit und durch das Herz selbst ein oberes Limit gesetzt ist"(21).

Die in den vorliegenden Experimenten gefundenen Änderungen des myocardialen Sauerstoffverbrauchs pro äußere Herzarbeit beweisen, daß der optimale Frequenzbereich für die Arbeit des Herzens durch physiologische Belastung in gesunden Tieren zu höheren Herzfrequenzen hin verschoben wird. Der Beitrag der einzelnen Teilursachen an dieser Verschiebung des Arbeitsoptimums für das Herz kann aus dieser Untersuchung jedoch nicht abgeleitet werden.

Zusammenfassung

Die Wirkung von experimenteller Variation der Herzfrequenz auf den Coronarfluß und den Sauerstoffverbrauch des Myocards pro äußerer Herzarbeit wurde in 7 gesunden Hunden mit chronisch implantierten elektromagnetischen Flowmetern um die Aorta und den R. circumflexus der linken Coronararterie und einem chronischen Druckkatheter in der Aorta in Ruhe und bei abgestufter Laufbandarbeit untersucht. Bei 3 dieser Hunde wurde die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz des Herzens mittels eines Dauerkatheters im Sinus coronarius gemessen. Bei 2 weiteren Hunden wurde über einen Katheter in der A. pulmonalis der Sauerstoffverbrauch des Gesamttieres ermittelt. Alle Hunde hatten einen chronischen Atrio-Ventrikularblock. Neben Untersuchungen mit experimentell eingestellter Herzfrequenz bei vorhofunabhängiger Ventrikelreizung wurden Experimente mit vorhofgetriggerter Ventrikelreizung durchgeführt, bei denen die Frequenzeinstellung durch die Tiere spontan erfolgen konnte.

Die experimentelle Steigerung der Ventrikelfrequenz vom jeweils niedrigsten einstellbaren Wert vor Einsetzen der Kammerautomatie führt in Ruhe zu einer HMV-Steigerung um 34 - 71 % auf Maximalwerte bei Frequenzen von 140 - 220/min, bei Belastung zu einer HMV-Zunahme von bis zu 121 % bei Frequenzen von 190 - 225/min. Steigerung der Ventrikelfrequenz darüber hinaus verursacht eine signifikante HMV-Abnahme in Ruhe und bei Belastung.

Der Sauerstoffverbrauch des Gesamttieres ist jedoch bei mäßiger Belastung über einen Bereich der experimentellen Ventrikelfrequenzvariation von 90 - 270/min konstant.

Durch experimentelle ventrikuläre Tachykardien bis zu 300/min ist am gesunden Tier die Coronarreserve weder in Ruhe noch bei mäßiger Belastung zu erschöpfen. Dabei steigt der systolische Anteil des Coronareinstromes stark an, doch können daraus keine quantitativen Schlüsse auf die phasische Durchblutungsverteilung im Herzgewebe gezogen werden.

Der Coronarfluß pro äußere Herzarbeit und der myocardiale Sauerstoffverbrauch pro äußere Herzarbeit erreichen in Ruhe Minimalwerte im Frequenzbereich von 86 - 106/min, Senkung bzw. Steigerung der Frequenz über diesen Bereich hinaus führt zu einer Zunahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs pro äußere Herzarbeit. Bei Laufbandarbeit liegen diese Minimalwerte je nach Grad der Belastung in Frequenzbereichen von 162 - 225/min.

Diese Minima des Sauerstoffverbrauchs pro äußere Herzarbeit sind als die jeweiligen optimalen Frequenzbereiche für die Arbeit des Herzens anzusehen, da sie nicht durch eine Limitierung der coronaren Dilatationsfähigkeit hervorgerufen sind. Bei vorhofgetriggerter Ventrikelstimulation erfolgt die spontane Herzfrequenzeinstellung in den Bereich dieser Minima.

Die vorliegenden Ergebnisse beweisen, daß der für die Arbeit des Herzens optimale Frequenzbereich mit minimalem Sauerstoffverbrauch pro äußere Herzarbeit von Ruhe mit steigender Belastung zu höheren Frequenzen verschoben wird. Die einzelnen Parameter, die bei von diesen optimalen Frequenzen abweichender experimenteller Tachykardie oder Bradykardie zu einem relativen Mehrverbrauch von Sauerstoff führen, werden diskutiert. Das genaue Ausmaß ihrer jeweiligen Wirkung kann jedoch aus der vorliegenden Untersuchung nicht beurteilt werden.

Literaturverzeichnis

1) Bassenge, E.:
Untersuchungen zur Regulation der Coronardurchblutung und zur Durchblutungsverteilung im Myocard.
Habilitationsschrift, München 1969

2) Bassenge, E., J. Holtz, M. Kucharczyk and D. Stoian:
Effect of varying heart rate on coronary flow, myocardial oxygen consumption and cardiac output at different levels of exercise.
In: Myocardial blood flow in man.
Pisa 1971

3) Bassenge, E., M. Kucharczyk, J. Holtz and D. Stoian:
Adaptation response of coronary and systemic hemodynamics to treadmill exercise in dogs under ß-adrenergic blockade.
Eur. J. Physiol. (Pflügers Arch.) 1971 in press

4) Benchimol, A.:
Cardiac functions during electrical stimulation of the heart.
Am. J. Cardiol. 17, 27 (1966)

5) Benchimol, A., and M. S. Liggett:
Cardiac hemodynamics during stimulation of the right atrium, right ventricle and left ventricle in normal and abnormal hearts.
Circulation, 33, 933 (1966)

6) Bevegard, B. S., and J. T. Shepherd:
Regulation of the circulation during exercise in man.
Physiol. Rev. 47, 178 (1967)

7) Bretschneider, H. J.:
Aktuelle Probleme der Coronardurchblutung und des Myocardstoffwechsels.
Regensburger ärztl. Fortbildung, 15, 1-27 (1967)

8) Gregg, D. E., and L. C. Fisher:
Blood supply of the heart.
In: Handbook of Physiology, Circulation II, 1517
Amer. Physiol. Soc., Washington D. C., 1963

9) Gregg, D. E., M. Khouri and E. R. Rayford:
Systemic and coronary energetics in the resting unanesthetized dog.
Circulat. Res. 16, 102 (1965)

10) Herd, J. A., and A. C. Barger:
Simplified technique for chronic catheterization of blood vessels.
J. appl. Physiol. 19, 791 (1964)

11) Keller, W. J.:
Atrial and ventricular synchrony: The engineering-physiology interface.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 167, 869 (1969)

12) Khouri, E. M., D. E. Gregg and E. R. Rayford:
Effect of exercise on cardiac output, left coronary flow and myocardial metabolism in the unanesthetized dog.
Circulat. Res. 17, 427 (1965)

13) Koch-Weser, J., and J. R. Blinks:
The influence of the interval between beats on myocardial contractility.
Pharmacol. Rev. 15, 601 (1963)

14) Lewi, P.:
Coronary volume elasticity in the beating heart of the open-chest dog
Internationales Symposion: Regulation of Coronary Flow, Antwerpen, 1971

15) Little, R. C.:
Effect of atrial systole on ventricular pressure and closure of the A.V.-valves.
Am. J. Physiol. 166, 289 (1951)

16) Lochner, W.:
Herz.
In: Physiologie des Kreislaufs, 203
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1971)

17) Nakano, J.:
Effects of atrial and ventricular tachycardias on the cardiovascular dynamics.
Am. J. Physiol. 206, 547 (1964)

18) Nakano, J.:
Effects of atrial and ventricular tachycardia on the cardiovascular dynamics in reserpinized dogs.
Am. J. Cardiol. 14, 89 (1964)

19) Nilsson, N. J.:
Ein vereinfachtes Spektrophotometer zur Bestimmung des Hämoglobin- und Sauerstoffgehaltes im Blut.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 262, 595 (1956)

20) Noble, M. I. M., B. S. D. Trenchard and A. Guz:
Left ventricular ejection in conscious dogs:
I. Measurement and significance of the maximum acceleration of blood from the left ventricle.
Circulat. Res. 19, 139 (1966)

21) O'Rourke, M. F.:
Steady and pulsatile energy losses in the systemic circulation under normal conditions and in simulated arterial disease.
Cardiovasc. Res. 1, 313 (1967)

22) O'Rourke, M. F., and M. G. Taylor:
Imput impedance of the systemic circulation.
Circulat. Res. 20, 365 (1967)

23) Pitt, B., and D. E. Gregg:
Coronary hemodynamic effects of increasing ventricular rate in the unanesthetized dog.
Circulat. Res. 22, 753 (1968)

24) Rowe, G. G., R. Stenlund, J. H. Thomsen, W. Terry and A. S. Querimit:
Coronary and systemic hemodynamic effects of cardiac pacing in men with complete heart block.
Circulation, 40, 839 (1969)

25) Rushmer, R. F.:
Effects of nerve stimulation and hormones on the heart; the role of the heart in general circulatory regulation.
In: Handbook of Physiology, Circulation I, 533
Amer. Physiol. Soc., Washington D. C., 1962

26) Samet, P., C. Castello and W. H. Bernstein:
Hemodynamic sequelae of atrial, ventricular and sequential atrioventricular pacing in cardiac patients.
Am. Heart J. 72, 725 (1966)

27) Schaper, W.:
Heart. Coronary circulation.
Ann. Rev. Physiol. 29, 259 (1967)

28) Schollmeyer, P. S.:
Determinanten der Koronardurchblutung und der Sauerstoffversorgung des Herzens.
Med. Welt, Stg. 18, 1291-1299 (1967)

29) Schollmeyer, P. S.:
Die Regelung der Koronardurchblutung.
Materia Medica Nordmark 22, 182 (1968)

30) Siegel, J. H.:
The myocardial contractile state and its role in the response to anesthesia and surgery.
Anesthesiol. 30, 519 (1969)

31) Sonnenblick, E. H., and J. Ross:
Oxygen consumption of the heart:
Newer concepts of its multifactoral determination.
Am. J. Cardiol. 22, 328 (1968)

32) Stoian, D., J. Holtz, M. Kucharczyk and E. Bassenge:
Ratio of systolic and diastolic coronary flow to stroke volume in various functional states of the heart.
Eur. J. Physiol. (Pflügers Arch.) 312, 146 (1969)

33) Wiggers, C. J.:
The muscular reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli.
Am. J. Physiol. 73, 346 (1925)

34) Wiggers, C. J.:
The interpretation of the intraventricular pressure curve on the basis of rapidly summated fractionate contractions.
Am. J. Physiol. 80, 1 (1927)

35) Williams, J. C. P., E. H. Lambert and J. L. Titus:
Use of intracardiac AV-nodal potentials in producing complete heart block in dogs.
J. appl. Physiol. 27, 740 (1969)

Die Ergebnisse dieser Dissertationsschrift wurden in Zusammenarbeit mit Herrn Priv.-Doz. Dr. E. Bassenge, Herrn Dr. M. Kucharczyk, Herrn Dr. D. Stoian und Herrn Dr. W. v. Restorff gewonnen. Ihnen allen möchte ich für ihre Hilfsbereitschaft und Unterstützung herzlich danken.

Herrn Prof. Dr. Kramer möchte ich für die Einladung zur Arbeit am Physiologischen Institut danken sowie für seine Großzügigkeit und für sein Interesse an dieser Arbeit.

Für die sorgfältige und zuverlässige Assistenz von Frau Müller gebührt ihr Dank und Anerkennung.

Auszüge aus den hier vorgelegten Ergebnissen wurden von Herrn Priv.-Doz. Dr. E. Bassenge auf einem Symposion über: „Myocardial blood flow in man" in Pisa 1971 vorgetragen.

Lebenslauf

Am 2. März 1943 wurde ich als erstes Kind der Eheleute Holtz, Hubert, Verwaltungsbeamter, und Margarete, geb. Huppertz, in Schwangau, Kreis Füssen, geboren. Die Volksschule besuchte ich von 1949 bis 1954 in Waltenhofen, Gde Schwangau. Anschließend besuchte ich das Gymnasium Füssen und legte dort im Juli 1963 die Reifeprüfung ab.

Nach der Militärzeit vom Oktober 1963 bis zum September 1965 begann ich im Wintersemester 1965/66 mit dem Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Dort legte ich nach dem Wintersemester 1967/68 die ärztliche Vorprüfung ab und studierte anschließend bis zum Staatsexamen im Sommersemester 1971 an der medizinischen Fakultät der Technischen Universität in München.

Seit 1968 arbeitete ich als Doktorand im Physiologischen Institut der Universität München in der Abteilung für Herz-Kreislaufphysiologie bei Herrn PD Dr. E. Bassenge und bin dort seit Sommer 1971 als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle tätig.

Seit 4. 8. 1969 bin ich mit Renate Holtz, geb. Hennemann verheiratet, unser Sohn Christian ist am 19. 7. 1971 geboren.